

Universidad Autónoma de Madrid

Tesis doctoral

La proporción de la masa
muscular y su influencia en la
evolución del bloqueo
neuromuscular inducido por
bromuro de rocuronio.

Francisco Martínez Torrente.

Director: Prof. Fernando Gilsanz Rodríguez

Noviembre de 2008

Índice de contenidos

<i>Índice de figuras</i>	iii
<i>Índice de tablas</i>	vi
<i>Abreviaturas</i>	viii
<i>Agradecimientos</i>	ix
Resumen	1
Introducción	4
<i>A. Fisiología de la unión neuromuscular</i>	4
<i>B. Farmacología de los bloqueantes neuromusculares</i>	12
<i>C. Monitorización del bloqueo neuromuscular</i>	32
<i>D. Factores que modifican el efecto de los bloqueantes neuromusculares</i>	42
<i>E. Medición de la masa muscular</i>	47
Justificación	50
Objetivos	51
Pacientes y métodos	52
<i>A. Criterios de inclusión</i>	54
<i>B. Criterios de exclusión</i>	54
<i>C. Comparación de resultados medidos con instrumentos diferentes</i>	56
<i>D. Periodo preoperatorio</i>	57
<i>E. Procedimientos intraoperatorios</i>	60
<i>F. Evaluación de los resultados</i>	69
Resultados	73
<i>A. Estadística descriptiva</i>	74
<i>B. Estadística analítica. Modelos de regresión</i>	76
<i>C. Aprendizaje de la técnica de monitorización</i>	84
<i>D. ¿Son comparables los resultados obtenidos con monitores diferentes?</i>	86
<i>E. Acerca de las variables de recuperación finales</i>	87
<i>F. Depresión paradójica del cociente T4/T1 en el C. supercilii</i>	88

Discusión	90
<i>A. Discusión de la parte descriptiva.....</i>	<i>91</i>
<i>B. Discusión de la parte analítica.</i>	<i>95</i>
<i>C. El aprendizaje de la técnica de monitorización.</i>	<i>99</i>
<i>D. Limitaciones de este estudio.....</i>	<i>104</i>
 Conclusiones	 105
 Anexo I. Atenuación paradójica del T4/T1 en el <i>C. supercilii</i> tras la administración de neostigmina.....	 108
 Anexo II. Modelo de hoja de recogida de datos	 116
 Referencias bibliográficas.	 117

Índice de figuras

<i>Figura 1. Vías motoras.....</i>	<i>5</i>
<i>Figura 2. Unión neuromuscular.....</i>	<i>6</i>
<i>Figura 3. Ciclo de la acetilcolina en el terminal nervioso.</i>	<i>7</i>
<i>Figura 4. Receptor nicotínico de acetilcolina.....</i>	<i>9</i>
<i>Figura 5. Diferencias en la conductancia eléctrica entre los receptores maduros y los inmaduros.</i>	<i>10</i>
<i>Figura 6. Respuesta ventilatoria a la hipoxia con bloqueo neuromuscular parcial.</i>	<i>11</i>
<i>Figura 7. Relación dosis – respuesta para el rapacuronio.....</i>	<i>13</i>
<i>Figura 8. Variación de las condiciones de intubación con diferentes dosis de succinilcolina.....</i>	<i>15</i>
<i>Figura 9. Atenuación del T4/T1 durante una infusión de succinilcolina.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 10. Succinilcolina: paso de un efecto despolarizante a otro bloqueante sobre el RnACh al incrementar la concentración.....</i>	<i>17</i>
<i>Figura 11. Conductancia eléctrica del RnACh humano y concentraciones crecientes de succinilcolina.....</i>	<i>18</i>
<i>Figura 12. Tres casos de pacientes con déficit congénito de colinesterasa plasmática.....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 13. Estructura general de los BNMND benzilisoquinolínicos</i>	<i>24</i>
<i>Figura 14. Vías de eliminación del atracurio</i>	<i>25</i>
<i>Figura 15. Estructuras químicas de los BNMND aminoesteroideos</i>	<i>27</i>
<i>Figura 16. Efectos de diferentes dosis de neostigmina en el EMG de diafragma y músculo geniogloso de ratas sin bloqueo neuromuscular</i>	<i>30</i>
<i>Figura 17. Bloqueo neuromuscular inducido por neostigmina</i>	<i>32</i>
<i>Figura 18. Ejemplo de registro: TOF continuo</i>	<i>34</i>
<i>Figura 19. Ejemplo de recuento postetánico</i>	<i>35</i>
<i>Figura 20. Resistencia a la acción de los BNMs de diferentes grupos musculares tomando al A. pollicis como referencia.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 21. Diferencia relativa del tamaño de la placa motora respecto a la fibra muscular</i>	<i>38</i>
<i>Figura 22. Monitorización mediante AMG del A. pollicis.....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 23. Colocación de los electrodos y del transductor de aceleración sobre el nervio tibial posterior y primer dedo del pie.....</i>	<i>40</i>

<i>Figura 24. Colocación de los electrodos de estimulación sobre el nervio facial</i>	<i>41</i>
<i>Figura 25. Potenciación del bloqueo inducido por rocuronio al ser administrado junto a diferentes anestésicos inhalados</i>	<i>45</i>
<i>Figura 26. Potenciación del bloqueo neuromuscular por metamizol magnésico....</i>	<i>46</i>
<i>Figura 27. Estimación del “volumen” muscular</i>	<i>48</i>
<i>Figura 28. Forma de corregir la circunferencia en función del espesor del tejido adiposo.</i>	<i>48</i>
<i>Figura 29. Ecuación de regresión para el cálculo de la masa muscular.</i>	<i>49</i>
<i>Figura 30. Plicómetro Harpenden</i>	<i>60</i>
<i>Figura 31. Aceleromiógrafos utilizados en este estudio</i>	<i>62</i>
<i>Figura 32. Colocación de los electrodos en el n. cubital y en el n. facial</i>	<i>62</i>
<i>Figura 33. Fenómeno de escalera.....</i>	<i>64</i>
<i>Figura 34. Fenómeno de escalera en diferentes músculos.....</i>	<i>65</i>
<i>Figura 35. Representación continua del T1, tanto los registrados durante un caso como los normalizados</i>	<i>67</i>
<i>Figura 36. Variables farmacodinámicas medidas en el A. pollicis</i>	<i>68</i>
<i>Figura 37. Método de las sumas acumuladas: ejemplo de aplicación</i>	<i>70</i>
<i>Figura 38. Casos excluidos</i>	<i>74</i>
<i>Figura 39. Variables farmacodinámicas en los dos músculos monitorizados.....</i>	<i>83</i>
<i>Figura 40. Casos excluidos e incluidos.....</i>	<i>84</i>
<i>Figura 41. Causas por las que se rechazaron los casos excluidos tras el procedimiento</i>	<i>85</i>
<i>Figura 42. Causas de exclusión (C. supercilii).....</i>	<i>85</i>
<i>Figura 43. CuSum de los 41 casos incluidos inicialmente.....</i>	<i>86</i>
<i>Figura 44. Diagrama Bland-Altman</i>	<i>87</i>
<i>Figura 45. Monitorización simultánea de los músculos A. pollicis y C. supercilii..</i>	<i>88</i>
<i>Figura 46. Recuperación espontánea del bloqueo inducido por mivacurio enlentecida tras la administración de metamizol magnésico.....</i>	<i>93</i>
<i>Figura 47. Cálculo del coeficiente de variación.</i>	<i>94</i>
<i>Figura 48. Coeficiente de correlación y nivel de significación para la correlación entre la masa muscular estimada mediante resonancia magnética y varias variables.</i>	<i>96</i>
<i>Figura 49. Uso de la aplicación Microsoft Excel® para la estimación de la Duración 25% a partir de la edad</i>	<i>97</i>

<i>Figura 50. C. supercilii: correlación de la Duración 25% con la edad.</i>	<i>98</i>
<i>Figura 51. Tinción para acetilcolinesterasa que muestra la diferencia relativa del tamaño de la placa motora respecto a la fibra muscular.....</i>	<i>99</i>
<i>Figura 52. Ejemplo de curva de aprendizaje para dos realizadores.</i>	<i>101</i>
<i>Figura 53. CuSum de los 41 casos incluidos inicialmente para la monitorización del A. pollicis.....</i>	<i>102</i>
<i>Figura 54. Aplicación del método CuSum a partir del caso número 12.....</i>	<i>103</i>
<i>Figura 55. Depresión en la recuperación del T4/T1 en el C. supercilii</i>	<i>113</i>

Índice de tablas.

<i>Tabla 1. Situaciones que conducen a la aparición de receptores $\alpha 2\beta\delta\gamma$</i>	<i>10</i>
<i>Tabla 2. DE95 y características farmacodinámicas de los BNMND benzilisoquinolínicos</i>	<i>26</i>
<i>Tabla 3. DE95 y principales características farmacodinámicas de vecuronio y rocuronio</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 4. Características farmacocinéticas de neostigmina, piridostigmina y edrofonio en pacientes con y sin insuficiencia renal.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 5. Signos clínicos empleados para juzgar la adecuada recuperación del bloqueo neuromuscular.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 6. Valores de sexo y raza en la ecuación de regresión para el cálculo de la masa muscular.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabla 7. Puntos de medición de las circunferencias de extremidades y pliegues cutáneos.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabla 8. Valores utilizados en la construcción de la curva de aprendizaje mediante el método de las sumas acumuladas (CuSum).....</i>	<i>71</i>
<i>Tabla 9. Descripción de los pacientes incluidos</i>	<i>75</i>
<i>Tabla 10. Variables farmacodinámicas de inicio (efecto máximo) y recuperación del bloqueo neuromuscular inducido en el músculo A. pollicis.....</i>	<i>75</i>
<i>Tabla 11. Variables farmacodinámicas medidas en el C. supercilii.....</i>	<i>76</i>
<i>Tabla 12. Test t de Student aplicado a las diferencias entre hombres y mujeres respecto a las variables IMC, proporción de masa muscular, tiempo de relajación y edad.</i>	<i>76</i>
<i>Tabla 13. Test de la t de Student aplicado a la diferencia entre sexos respecto a las variables farmacodinámicas medidas en el A. pollicis.</i>	<i>77</i>
<i>Tabla 14. Test de la t de Student aplicado a la diferencia entre sexos respecto a las variables farmacodinámicas medidas en el C. supercilii.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabla 15. Coeficientes de correlación (r) y significación estadística (p) entre las variables farmacodinámicas medidas en el A. pollicis y el IMC, la edad, la proporción de masa muscular y la duración del bloqueo neuromuscular.....</i>	<i>78</i>

<i>Tabla 16. Coeficientes de correlación (r) y significación estadística (p) entre las variables farmacodinámicas medidas en el C. supercilii y el IMC, la edad, la proporción de masa muscular y la duración del bloqueo neuromuscular.....</i>	<i>78</i>
<i>Tabla 17. Coeficientes de correlación de Pearson entre la edad, IMC y proporción de masa muscular.....</i>	<i>83</i>
<i>Tabla 18. Coeficientes de variación estimados a partir de las variables descritas en este y otros estudios.....</i>	<i>94</i>
<i>Tabla 19. Atenuación paradójica del T4/T1 en el C. supercilii. Variables que se midieron.....</i>	<i>113</i>
<i>Tabla 20. Correlación (rho de Spearman) entre las variables medidas y la atenuación T4/T1 en el grupo en los que se observó atenuación.....</i>	<i>114</i>

Abreviaturas.

- **ACh.** Acetilcolina
- **AChasa.** Acetilcolinesterasa
- **AINE.** Antiinflamatorio no esteroideo.
- **BNM.** Bloqueantes neuromusculares.
- **BNMD.** Bloqueantes neuromusculares despolarizantes
- **BNMND.** Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes
- **DBS.** Estimulación en doble ráfaga (*double burst stimulation*).
- **DE.** Desviación estándar.
- **DE50.** Dosis eficaz 50
- **DE95.** Dosis eficaz 95
- **DsI.** Dosis de inducción.
- **IMC.** Índice de masa corporal.
- **ISR.** Inducción de secuencia rápida.
- **MM%.** Proporción de la masa muscular
- **MM.** Masa muscular
- **PTC.** Recuento postetánico (*posttetatic count*)
- **RnACh.** Receptor nicotínico de acetilcolina.
- **ST.** Estímulo único (*single twitch*).
- **T4/T1.** Cociente entre la cuarta y la primera respuestas al TOF. Equivale al TOF ratio.
- **TOF.** Tren de cuatro (*train of four*)
- **UNM.** Unión neuromuscular.

Agradecimientos

Son muchas las personas que han contribuido a que haya podido completar este trabajo. En primer lugar quiero agradecer al Profesor F. Gilsanz su actitud receptiva la primera vez que le hablé del proyecto, su confianza en que saldría adelante y su labor como director de tesis.

En segundo lugar debo agradecer a las Dras. C. Gasco y A. Urbina su ayuda hace años cuando buscaba un tema de tesis doctoral. La Dra. C. Gasco fue además mi tutora cuando obtuve el Diploma de Estudios Avanzados.

En el aspecto epidemiológico las aportaciones del Dr. J. de la Cruz han sido de gran ayuda como lo han sido las de la Srta. Natalia Pasechnik para mejorar la apariencia del manuscrito.

También me han ayudado numerosos compañeros que me han dejado entrar en sus quirófanos y anestesiar a sus enfermos como requería mi protocolo de estudio. Entre otros, gracias a las Dras. N. Bouzón, R. Saldaña, M. Real, A. García Campos y los Drs. J. Ginart, O. Valencia y M. Cortés. Pido disculpas si olvido algún nombre relevante.

La integración con la vida laboral y familiar de una actividad científica y académica adicional ha sido un tema frecuente de conversación. Sus principales frutos han sido mantener la motivación a lo largo de estos años (y los venideros, espero) y asumir la necesidad de establecer prioridades. En este sentido, gracias a los Dres. A. García Gutiérrez, R. Casado, A. Carrascosa y A. Hermira.

Por último, no puedo dejar de mencionar al jefe de mi Servicio en el Hospital Universitario 12 de Octubre, Dr. F. Pérez-Cerdá y a los Dres. J. Lora-Tamayo y M^a del Carmen García Miranda por leer y criticar constructivamente esta tesis.

Resumen

Los bloqueantes neuromusculares (BNM) son fármacos que se utilizan habitualmente durante las anestесias generales que requieren intubación traqueal. Su efecto puede verse modificado por un gran número de factores entre los que destacan la morbilidad asociada y la medicación coadministrada.

En la literatura científica no existe referencia alguna a la influencia de la proporción de la masa muscular en el efecto de los BNMs cuando estos se administran en función del peso del paciente. El **objetivo** principal de este estudio es investigar si, efectivamente, la masa muscular influye en la farmacodinámica de un BNM particular: el bromuro de rocuronio.

Desde el punto de vista **metodológico** se diseñó un estudio prospectivo y descriptivo analizando la evolución del bloqueo neuromuscular en el músculo *Adductor pollicis* mediante aceleromiografía en pacientes de entre 18 y 85 años, ASA I-II, programados para cirugías que requerían intubación traqueal. Se realizó un gran esfuerzo en ajustar la metodología a las recomendaciones de las guías de consenso de Copenhague de 1996. Para la medición de la masa muscular se utilizó un método antropométrico que estima este parámetro a partir de la altura, del peso, de la circunferencia y pliegues cutáneos de las extremidades, de la raza, del sexo y de la edad.

Puesto que no todos los músculos responden por igual a la acción de los BNMs, en los casos en los que fue posible se monitorizó además el *Corrugator supercilii*, músculo cuyo perfil de bloqueo es similar al de la musculatura laríngea y diafragmática y que es relativamente más accesible.

Por último, analizando la evolución temporal del número de casos incluidos frente a los excluidos se analizó cuantitativamente el aprendizaje de la técnica de monitorización con el método de sumas acumuladas o CuSum.

Resultados. Durante dos años se intentó incluir a 121 pacientes. 93 (76,85%) fueron rechazados por cumplir alguno de los criterios de exclusión. Los más

frecuentes fueron obesidad y, en conjunto, la necesidad de interrumpir la monitorización durante el procedimiento o no considerar el registro de la calidad suficiente.

En los 28 pacientes incluidos la Proporción de masa muscular resultó tener una correlación significativa con la Duración 25% ($r = -0,499$ $p < 0,01$). Dicha variable, tal vez la más relevante porque representa la duración clínica de un bolo de un BNM, también se correlacionó significativamente con la edad ($r = 0,520$, $p < 0,01$). Se observaron resultados similares con otra variable farmacodinámica, la Duración 10%. Para estas correlaciones significativas se buscó la ecuación de regresión que mejor se adaptara.

El sexo y el índice de masa corporal no influyeron de forma significativa en las variables farmacodinámicas estudiadas.

En los casos en los que se monitorizó además el *C. supercilii*, la Duración 25% también tuvo una correlación significativa tanto con la Proporción de masa muscular ($r = 0,607$, $p < 0,05$) como con la edad ($r = 0,675$, $p < 0,05$). En algunos de los pacientes en que se monitorizó este músculo se observó un fenómeno inesperado: cuando al final de la cirugía se administraba la dosis de reversión (neostigmina y atropina) guiada por la evolución del bloqueo en el *A. pollicis* se observaba, paradójicamente, que el bloqueo en el *C. supercilii* se hacía más profundo. Esta observación fue objeto de un estudio complementario que se describe en un anexo.

La **conclusión** fundamental fue que, en nuestros pacientes, cuanto mayor era la proporción de la masa muscular, el bloqueo inducido por bromuro de rocuronio fue más breve.

Introducción

Introducción

Los bloqueantes neuromusculares (BNM) son fármacos de uso frecuente durante la realización de anestesia general que requieren la intubación de la tráquea. Sus indicaciones no se limitan a este uso ya que también se administran a enfermos críticos para facilitar la adaptación a la ventilación mecánica¹, ayudar al control de la hipertensión intracraneal² y en las anestesia general de los pacientes que requieren terapia electroconvulsiva³.

A. Fisiología de la unión neuromuscular

La unión neuromuscular (UNM) es la porción distal del sistema nervioso motor. Las primeras motoneuronas se encuentran en la circunvolución precentral cerebral contralateral (figura 1) ⁴. Sus axones y los de otras motoneuronas de áreas adyacentes que se agrupan en la cápsula interna pasan a través de los ganglios basales y descienden formando los haces corticobulbares (inervación motora somática de cabeza y cuello) y corticoespinales.

La mayoría de estos últimos axones, muy compactos, “decusan” o se hacen contralaterales en el bulbo raquídeo lo que da a esta estructura una apariencia macroscópica similar a dos pirámides invertidas. Por eso se denomina también a este haz “vía piramidal”, nombre cuyo uso ha englobado también a las neuronas corticales e incluso a las segundas motoneuronas espinales con las que hacen sinapsis en el asta anterior de la médula. Este nombre también ha dado lugar a la denominación “vía extrapiramidal” que engloba todos aquellos núcleos y haces que permiten una regulación más precisa del sistema motor.

Los axones de las segundas motoneuronas presentes en el asta anterior abandonan la médula por las raíces anteriores. Al unirse a las fibras sensitivas, aferentes medulares, forman los nervios raquídeos. Estos se organizan a su vez

en plexos lo que permite que fibras nerviosas procedentes de diferentes nervios raquídeos se agrupen finalmente en los nervios periféricos que van a inervar a grupos musculares concretos ⁵.

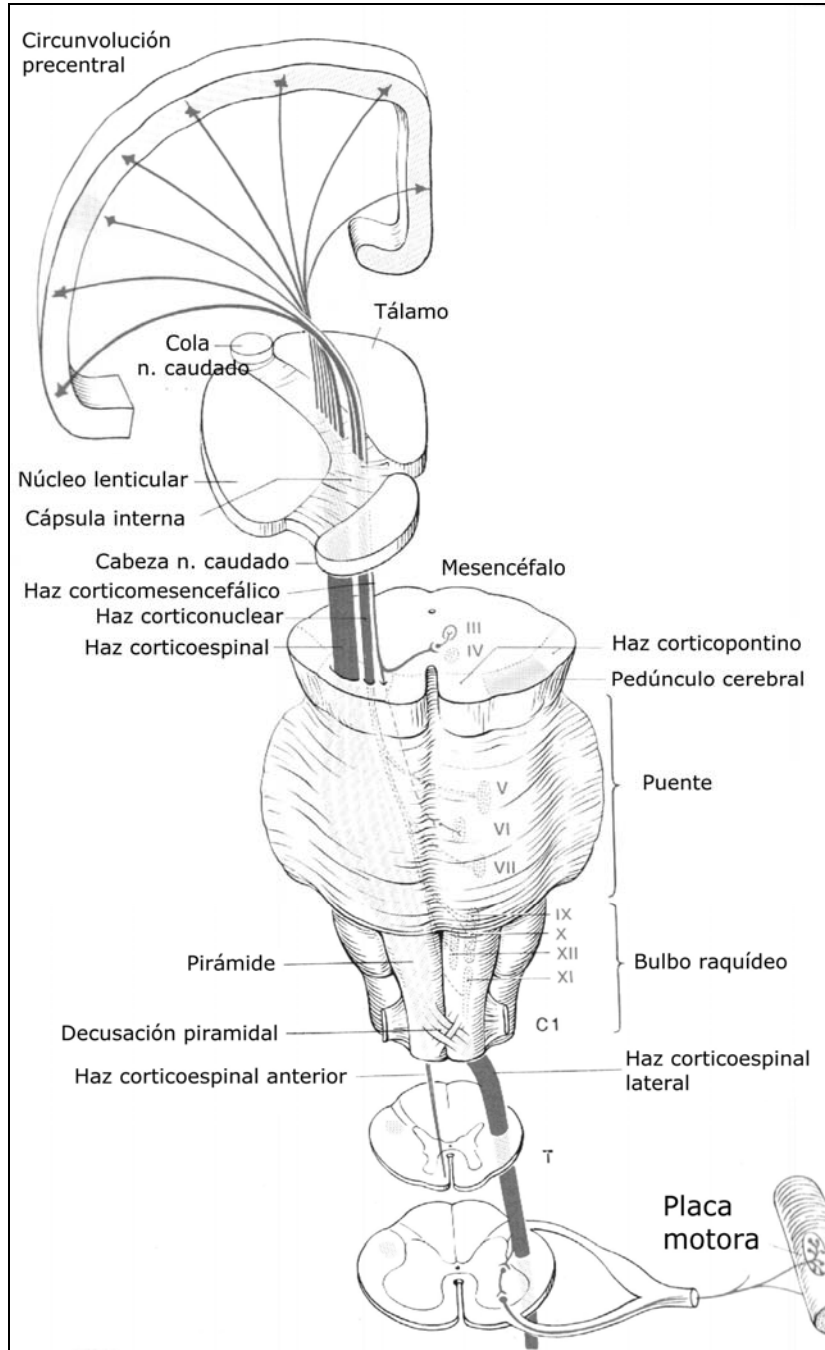


Figura 1. Vías motoras. Tomado de Duus⁴.

Un axón y todas las fibras musculares a las que inerva se denomina **unidad motora**. Después de la unión neuromuscular tal vez sea el elemento

funcional de mayor relevancia. Por término medio cada axón inerva unas 100 células musculares (miofibrillas). Sin embargo aquellos músculos que requieren un control muy preciso del movimiento tienen unidades motoras más reducidas como es el caso de la musculatura laríngea: en ellas un axón inerva sólo 3 o 4 células musculares ⁶.

La unión neuromuscular

La unión neuromuscular está formada por la *terminal nerviosa* de la segunda motoneurona y por una región especializada de la célula muscular esquelética, la *placa motora* (figura 2).

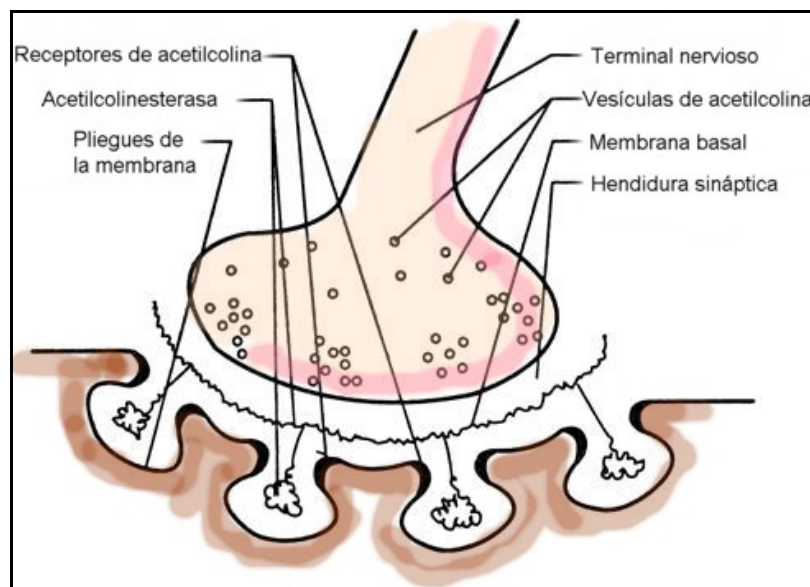


Figura 2. Unión neuromuscular. Tomado de Donati¹³.

Aunque esta unión está recubierta por la célula de Schwan no está mielinizada. Esta característica es especialmente relevante porque la ausencia de mielina facilita la distribución de los BNM, moléculas polares, hasta su biofase.

1. Fenómenos presinápticos.

En el terminal nervioso se sintetiza y almacena la acetilcolina (ACh) que va a ser utilizada como neurotransmisor en la UNM. La acetilcolina se sintetiza a partir del acetil-coenzima A producido en las mitocondrias durante el ciclo de Krebs y de la colina sintetizada por el hígado, la ingerida con la dieta y la

recaptada de la propia hendidura sináptica tras la hidrólisis de la ACh. Dicha síntesis es catalizada por la enzima *colina-O-acetiltransferasa* ⁷. La ACh así producida se transporta de forma activa al interior de unas vesículas donde alcanza una alta concentración (5000-10000 moléculas por vesícula).

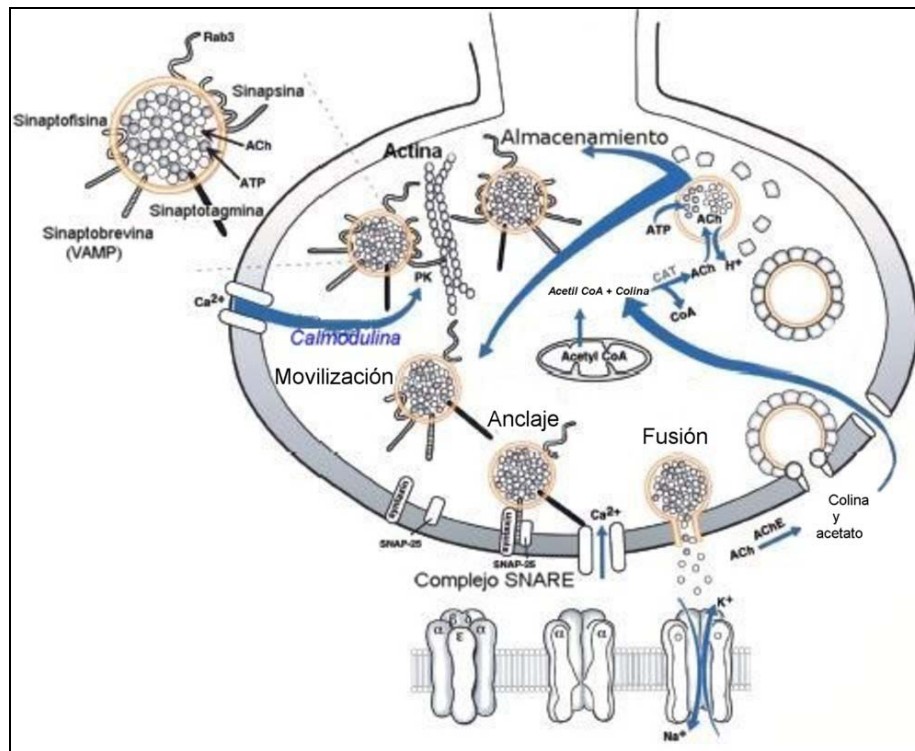


Figura 3. Ciclo de la acetilcolina en el terminal nervioso. Tomado de Nagueib⁷.

La mayoría de las vesículas (80%) queda ligada al citoesqueleto celular en un estado de reserva y el resto (20%) forman un conjunto de vesículas rápidamente disponibles que se localizan junto a la membrana adyacente a la hendidura sináptica.

Las vesículas de ACh están dotadas de un repertorio de proteínas de membrana muy especializadas que, globalmente, pueden ser divididas en aquellas que transportan la ACh al interior y aquellas que participan en el anclaje, movilización y exocitosis. La figura 3 muestra un modelo que representa las proteínas más relevantes. No se conoce la función precisa de cada una de ellas.

Cuando un potencial de acción alcanza el terminal nervioso induce la apertura de canales de calcio regulados por voltaje⁷. La entrada de calcio activa

varias proteínas kinasas que fosforilan las proteínas de unión al citoesqueleto y facilitan la movilización de la vesícula a las zonas activas de la membrana. Allí una cascada de interacciones proteína-proteína mediadas por la entrada de calcio facilitan el anclaje y la posterior exocitosis de la vesícula. La fusión de la vesícula con la membrana celular no es completa sino que forma un poro por el que las moléculas de ACh salen a gran velocidad movidas por un gradiente de concentración. El que la fusión no sea completa respeta la integridad de la vesícula y permite su rápido reciclaje al interior celular para volver a almacenar neurotransmisor en su interior.

Periódicamente se produce la liberación espontánea de pequeñas cantidades de vesículas lo que da lugar a los denominados MEPP (del inglés *miniature end plate potentials*, potenciales en miniatura de la placa motora). Estas pequeñas despolarizaciones inducidas en la fibra muscular son insuficientes para lograr una contracción pero probablemente cumplen una función trófica, evitando la degeneración muscular en periodos de relativa inactividad.

2. Fenómenos postsinápticos

La placa motora es la porción diferenciada de la membrana de la célula muscular esquelética que forma parte de la UNM. Presenta múltiples hendiduras secundarias en cuyas crestas se encuentra una alta concentración de receptores nicotínicos para ACh. En el fondo de las hendiduras y rodeando los receptores se encuentra una matriz formada por la enzima acetilcolinesterasa, responsable de la hidrólisis rápida de la ACh y, por lo tanto, de la finalización de su efecto ⁸.

El *receptor nicotínico de ACh* (RnACh) es una proteína transmembrana formada por cinco subunidades (figura 4) con dos sitios de unión para la ACh, una en cada subunidad α . Así, cuando dos moléculas de ACh se unen a dichos sitios se produce un cambio estructural que permite la entrada a favor de gradiente de sodio y calcio y la salida de potasio. Esto produce una despolarización parcial que es insuficiente para evocar un potencial de acción en la célula muscular pero que activa canales de sodio dependientes de voltaje

que rodean la placa motora ⁸. Su apertura sí consigue despolarizar la membrana lo suficiente como para producir un potencial de acción a lo largo de la fibra muscular.

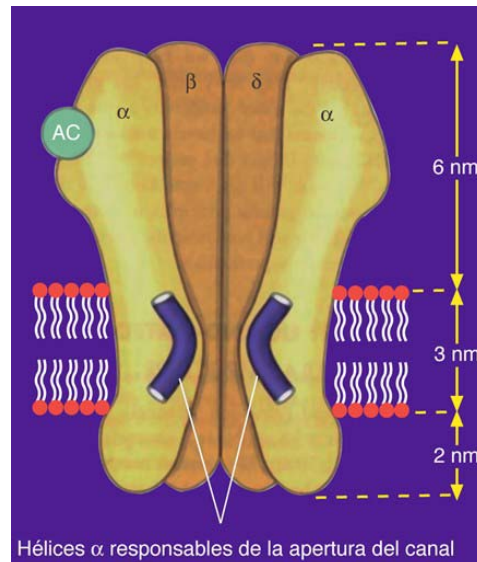


Figura 4. Receptor nicotínico de acetilcolina (RnACh). La subunidad gamma/epsilon no está dibujada para poder mostrar el canal iónico del receptor.

El tipo de RnACh predominante en la UNM es el representado en la figura 4 ($\alpha\alpha\beta\delta\epsilon$) pero existen otros tipos. Unos son necesarios para el funcionamiento normal de la UNM y otros aparecen en condiciones patológicas o durante el desarrollo embrionario:

- **$\alpha 3\beta 2$.** Son RnACh presinápticos, en el terminal nervioso. Su función más probable es la de movilizar vesículas de ACh unidas al citoesqueleto del axoplasma que forman parte del conjunto de reserva ²⁴. Más adelante se explicará su papel en la atenuación de la respuesta a la estimulación repetida durante el bloqueo neuromuscular no despolarizante.
- **$\alpha 2\beta\delta\gamma$.** Durante el desarrollo embrionario este tipo de RnACh está distribuido por toda la célula muscular. Inicialmente en cada célula se forman varias sinapsis que van desapareciendo hasta reducirse a una única UNM por célula muscular. En esa región irá apareciendo el tipo “maduro”, $\alpha 2\beta\delta\epsilon$, del adulto. Sin embargo este subtipo de RnACh puede volver a aparecer de forma patológica en aquellas situaciones que

impliquen denervación física o farmacológica de la fibra muscular: inmovilización prolongada, enfermedades desmielinizantes, grandes quemados, lesiones medulares y necesidad de bloqueo neuromuscular prolongado, entre otras patologías ⁹ (tabla 1).

- Lesiones de primera o segunda motoneuronas
- Denervación química prolongada (BNM, hipermagnesemia, botulismo)
- Trauma muscular directo, tumor o inflamación
- Quemaduras
- Atrofia por desuso
- Infección grave

Tabla 1. Situaciones que conducen a la aparición de receptores $\alpha 2\beta\delta\gamma$. Explicación en el texto. Modificado de Jeevendra ⁹.

La relevancia del cambio de subtipo de receptor radica en que si bien el potencial que un único canal es capaz de generar es inferior al del tipo “maduro” su duración es considerablemente superior (figura 5).

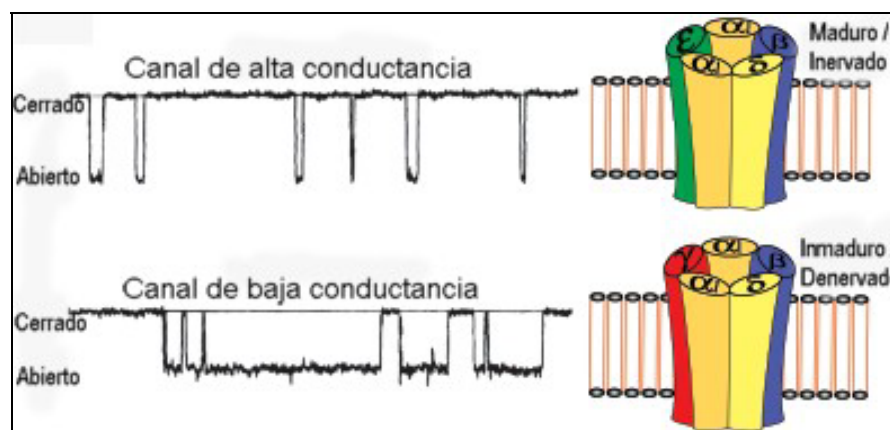


Figura 5. Diferencias en la conductancia eléctrica entre los receptores maduros y los inmaduros. Se observa que los inmaduros ($\alpha 2\beta\delta\gamma$) permanecen abiertos durante más tiempo cuando son estimulados. Tomado de Jeevendra ⁹.

Por eso y teniendo en cuenta que su distribución es mucho mayor, extrasináptica, la liberación de potasio que puede seguir a la administración de un BNM despolarizante como la succinilcolina puede incrementar la kalemia en más de 5 mEq l⁻¹ (ver efectos adversos de la succinilcolina más adelante).

- $\alpha 7$. Aunque en la literatura se encuentran más estudios en animales que en humanos este subtipo de RnACh aparecerían en situaciones patológicas similares a las descritas en el subtipo anterior. Además, serían susceptibles de ser estimulados enérgicamente y sin desensibilización por la colina, producto del metabolismo de una dosis de succinilcolina ⁹.

Los RnACh no son exclusivos de la UNM pues la ACh es un neurotransmisor muy común en el sistema nervioso. Así, también se encuentran subtipos diferentes de RnACh en todas las sinapsis preganglionares autónomas tanto simpáticas como parasimpáticas. De hecho, algunos de los primeros BNM utilizados eran poco selectivos y activaban estos receptores por lo que tenían efectos autonómicos significativos ¹³.

Unos RnACh relevantes son los presentes en los cuerpos carotídeos. Estos pueden ser bloqueados por los BNM de uso habitual a concentraciones en las que el bloqueo neuromuscular es poco profundo y pueden por lo tanto deprimir la respuesta ventilatoria a la hipoxia cuando, al final de un procedimiento, el efecto de estos fármacos no ha desaparecido por completo (figura 6) ¹⁰.

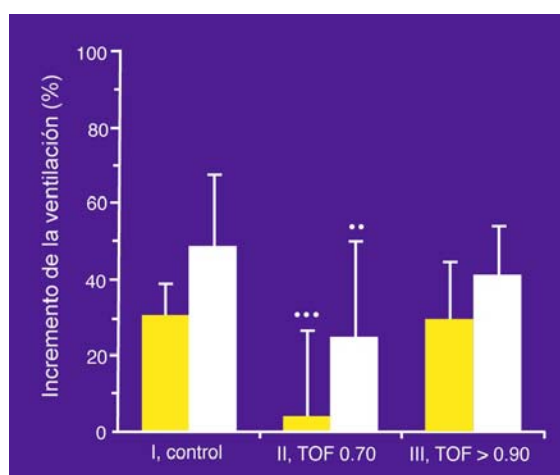


Figura 6. Incremento de la ventilación espontánea al respirar mezclas hipóxicas con dos técnicas anestésicas (izquierda inhalada, derecha intravenosa). Se observa cómo con T4/T1 (TOF) de 0,7 la respuesta está significativamente disminuida respecto al control. Tomado de Ericsson ¹⁰.

Como se explicó anteriormente la enzima acetilcolinesterasa (AChasa) cataliza la hidrólisis de hasta 6 moléculas de ACh a la vez dando lugar a acetato y colina⁸. Esta última será reciclada por el terminal nervioso para la

síntesis de ACh. Es una enzima producida por la célula muscular y que forma una matriz en la hendidura sináptica por lo que gran parte de la ACh liberada no alcanza la placa motora. Su función es de gran importancia para la finalización tanto de la transmisión normal como la del bloqueo inducido farmacológicamente: la administración de inhibidores de la AChasa permite la supervivencia de un número mayor de moléculas de ACh que compiten con el BNM por los RnACh, acelerando la recuperación del bloqueo ⁸. Más adelante se describe la farmacología de los inhibidores de la AChasa.

B. Farmacología de los bloqueantes neuromusculares.

El primer bloqueante neuromuscular (BNM) utilizado en la historia fue el curare o los curares, si se tiene en cuenta que fueron varios los alcaloides obtenidos por tribus sudamericanas para la guerra y la caza a partir de plantas originarias de las selvas tropicales ¹¹. Si bien su existencia se describe en algunos relatos de exploradores del siglo XVI su introducción en la práctica anestésica se retrasó hasta 1942, casi 100 años después del nacimiento de la anestesia inhalatoria ¹³. Incluso entonces su uso se limitó inicialmente a la administración puntual durante cirugías abdominales para facilitar la labor del cirujano. La publicación de las primeras series de casos marcó una revolución en la práctica anestésica: la intubación de la tráquea podía hacerse más fácilmente y no eran necesarias ya altas concentraciones de anestésico inhalado para facilitar la relajación del abdomen.

Los BNM alteran la transmisión neuromuscular interaccionando con los RnACh pre y postsinápticos descritos anteriormente. La forma en la que se produce dicha interacción define los dos tipos principales de BNM:

- BNM **despolarizantes** como la succinilcolina, único fármaco de este grupo que se utiliza en la actualidad.
- BNM **no despolarizantes**. Son antagonistas competitivos del RnACh

Para comparar la potencia de los diferentes BNM se utiliza la *dosis eficaz* 50 (DE50) que se define como la dosis media que consigue deprimir la intensidad de una contracción muscular en un 50% ¹³. De forma análoga se define la DE95. En el ejemplo de la figura 7, correspondiente al rapacuronio, se observa que la DE50 es aproximadamente de 0,4 mg Kg⁻¹ y que la DE95 es de 0,7 mg Kg⁻¹.

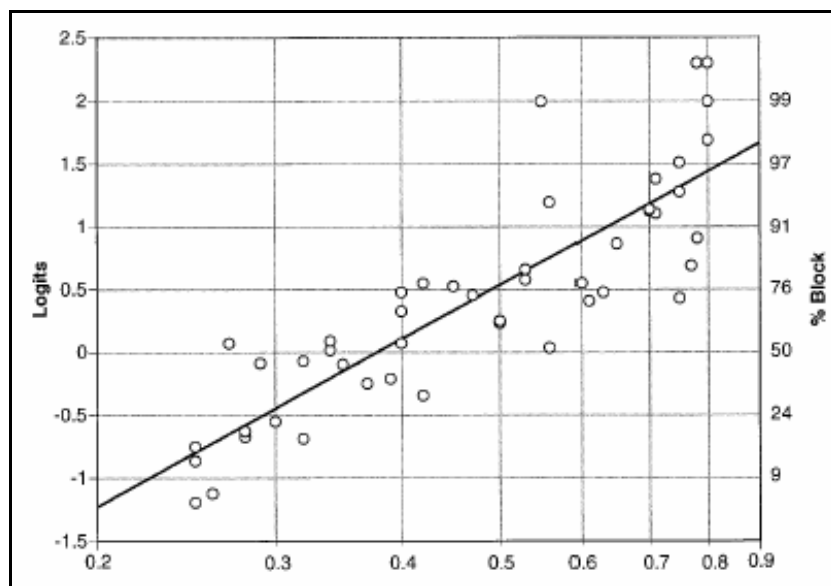


Figura 7. Relación dosis – respuesta para el rapacuronio. En el eje horizontal se representa la dosis de rapacuronio en mg Kg⁻¹. Tomado de Kopman¹².

Aunque estos valores sirven para comparar las potencias de diferentes BNM no son las dosis utilizadas en la práctica clínica: teniendo en cuenta la variabilidad del efecto de una dosis de un BNM y que una DE95 puede ser insuficiente para muchos pacientes se utilizan habitualmente 2 o 3 DE95 como dosis de intubación. Esta variabilidad se observa, por ejemplo, en la figura 7: en ella vemos cómo con dosis de 0,4 mg Kg⁻¹ algunos pacientes han experimentado una depresión de la respuesta del 30% y otros del 75%. Más adelante se analizan los factores que pueden afectar a la respuesta de los BNM y, por lo tanto, justificar esta variabilidad.

B.1. BNM despolarizantes (BNMD)

La *succinilcolina* (o suxametonio) es el único representante de este grupo que se sigue utilizando. Si bien su introducción en la práctica anestésica fue

posterior a la de la d-tubocurarina era una sustancia conocida desde principios del siglo XX cuando fue sintetizada para estudiar en animales los efectos cardiovasculares de varios ésteres de colina¹³. En el pasado se utilizó también el *decametonio*, de inicio más lento y duración más prolongada.

Mecanismo de acción.

Estos fármacos desencadenan una despolarización mantenida que conduce tanto a la desensibilización de los RnACh¹³ como a la inactivación de los canales de sodio que rodean la placa motora responsables de la propagación del potencial de acción¹⁴.

Características farmacocinéticas

La succinilcolina se administra habitualmente en un bolo intravenoso. En el pasado se utilizó en infusión continua durante procedimientos cortos. Se une poco a proteínas plasmáticas¹⁵ (20%) y es el BNM de uso actual menos lipofílico (coeficiente de distribución octanol/buffer de $10^{-4,15}$, en comparación con $10^{-0,75}$ del vecuronio¹⁵). Es metabolizada por la colinesterasa plasmática o pseudocolinesterasa: el primer metabolito de su degradación es la succinilmonocolina que tiene una actividad bloqueante neuromuscular débil. Este metabolito se hidroliza lentamente dando lugar a ácido succídico y colina¹⁶. El déficit adquirido o congénito de este enzima da lugar a un efecto prolongado del fármaco (ver *Efectos adversos*, más adelante).

Características farmacodinámicas

Su DE₉₅ es de 0,3 mg Kg⁻¹. Cuando se administra una dosis de 1 mg Kg⁻¹ la succinilcolina tiene un tiempo hasta el efecto máximo de 56 s (DE 15 s)¹⁷, ofreciendo unas condiciones clínicamente aceptables de intubación a los 60 segundos de su administración en más del 95% de los pacientes¹⁸. Como se discute en la sección *Efectos adversos*, una dosis de 0,5 mg Kg⁻¹ disminuye dichos efectos sin variar apenas las condiciones de intubación clínicamente aceptables aunque la proporción de condiciones excelentes es menor¹⁸ (figura 8).

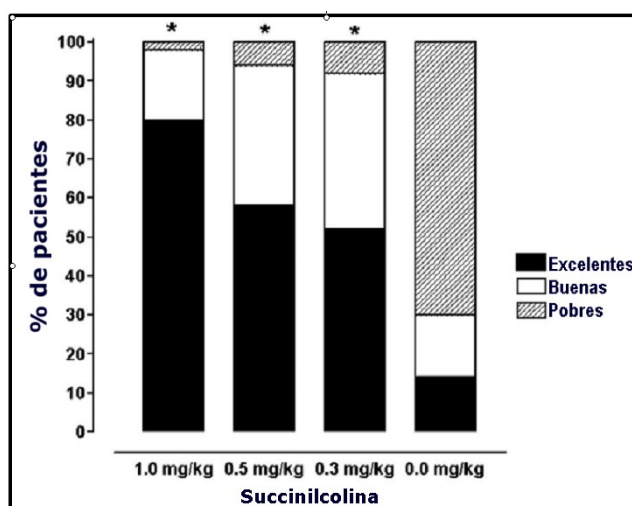


Figura 8. Variación de las condiciones de intubación con diferentes dosis de succinilcolina. Tomado de Naguib ¹⁸.

La duración clínica de un bolo (recuperación del 25% de la contracción inicial en el músculo *Adductor pollicis*) es de 8 minutos (DE 2 min)¹⁷. Estas características han hecho que durante las últimas décadas la succinilcolina haya sido el BNM de elección cuando ha estado indicada una inducción de secuencia rápida (ISR). También se ha considerado el BNM más indicado cuando se considera probable que el paciente pueda ser difícil de ventilar con mascarilla facial o de intubar.

Monitorización del bloqueo neuromuscular inducido por succinilcolina

Cuando se monitoriza el bloqueo neuromuscular inducido por succinilcolina se observa:

- Ausencia de atenuación de la respuesta muscular a la estimulación repetida (TOF o PTC)
- La respuesta no se potencia después de un estímulo tetánico.

Esto se conoce como bloqueo despolarizante o tipo I ¹³ en contraste con el no despolarizante, caracterizado por atenuación de la respuesta a la estimulación repetida y por la potenciación de la contracción tras un estímulo tetánico (ver más adelante en el capítulo de monitorización).

Aunque en la actualidad este fármaco generalmente sólo se administra como un bolo inicial para ayudar a la intubación, en el pasado se utilizó en infusión continua durante procedimientos cortos. Paradójicamente, transcurrido un tiempo podía observarse un bloqueo de características similares al no despolarizante con la aparición, además, de taquifilaxia¹⁹ lo que en conjunto se conoce como bloqueo de fase II. A continuación se discutirán los mecanismos probables subyacentes a este cambio porque, si bien no tiene una relevancia clínica actual, sí mejora nuestro conocimiento de la fisiología y farmacología de la UNM y facilitará la discusión de algunos de los hallazgos de este estudio (ver el anexo *Atenuación paradójica del T4/T1 en el C. supercilii tras la administración de neostigmina*).

El bloqueo de fase II aparece cuando la dosis acumulada supera los 3-8 mg Kg⁻¹ tras 45 minutos aproximadamente¹⁹ (figura 9).

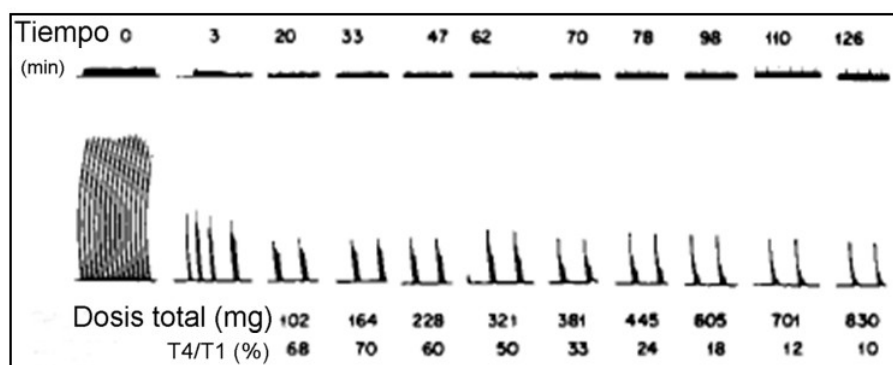


Figura 9. En la parte superior se muestra el tiempo transcurrido desde la administración de 1 mg Kg⁻¹ de succinilcolina. En la parte media se muestra la estimulación de control y TOF sucesivos. En la parte inferior se muestra la dosis acumulada infundida y el grado de atenuación del TOF (T4/T1). Se observa cómo el T4/T1 disminuye significativamente tras unos 300 mg de dosis acumulada y tras 45 minutos de iniciada la infusión. Tomado de Ramsey¹⁹.

Varios estudios señalan además la posibilidad de poder observar signos de bloqueo de fase II con dosis pequeñas o “subclínicas” de succinilcolina²⁰, de 0,05 a 0,3 mg Kg⁻¹.

El mecanismo de este cambio en el patrón de bloqueo ha sido investigado aunque las conclusiones de los estudios publicados son contradictorias. En 1990 Marshall y otros estudiaron las interacciones de la succinilcolina con los RnACh postsinápticos de *Rana temporaria* aislados. Estudiaron el potencial del

fármaco tanto agonista como bloqueante. Una conclusión relevante fue que en el rango de las concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras una dosis de 0,6-1 mg Kg⁻¹ (18 µM), el efecto agonista, despolarizante, era el predominante mientras que a concentraciones superiores a 200 µM predominaba el efecto bloqueante²¹ (figura 10).

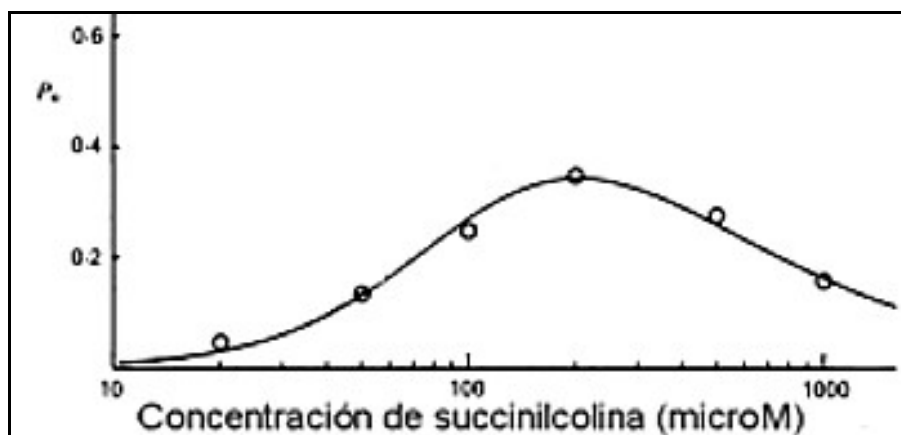


Figura 10. P_0 es la probabilidad de encontrar un canal (RnACh) abierto (efecto despolarizante). Se observa que es mayor cuanto más alta sea la concentración de succinilcolina hasta los 200 µM en que la probabilidad baja (efecto bloqueante). Modificado de Marshall²¹.

En este rango se comportarían de forma similar a los bloqueantes no despolarizantes. Sin embargo estos autores no justifican el bloqueo de fase II por un hipotético aumento de la concentración de succinilcolina: consideran más significativa la desensibilización del conjunto de los RnACh tras una despolarización sostenida²².

Este hallazgo es semejante* al descrito más recientemente por Jonsson en RnACh de tipo muscular *postsináptico* humanos expresados en oocitos de la rana *Xenopus laevis*²³ (figura 11).

* La semejanza es relativa porque los resultados de Marshall y Jonsson difieren en una potencia de 10. Es decir, pico de efecto despolarizante: Marshall 18 µM (rango de 10⁻³ M) y Jonsson (10⁻⁴ M). Efecto bloqueante: Marshall 200 µM (rango de 10⁻² M) y Jonsson (10⁻³ M).

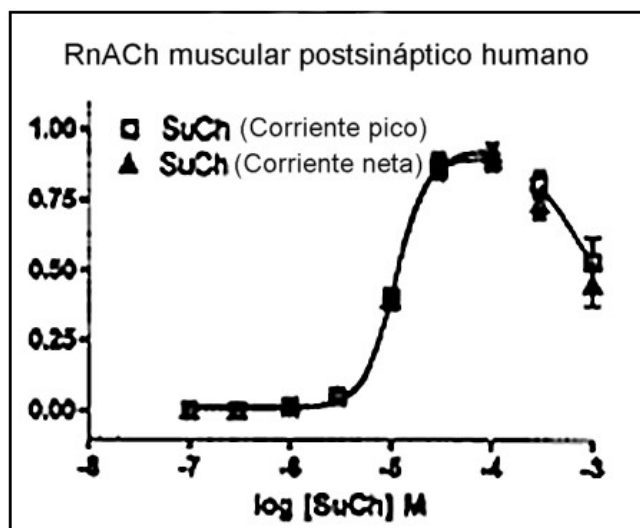


Figura 11. Conductancia eléctrica del RnACh humano expresado en oocitos de rana en concentraciones crecientes de succinilcolina (SuCh, expresadas como logaritmo). Se observa una disminución de la capacidad despolarizante por encima de 10^{-4} M. Tomado de Jonsson²³.

En este estudio, sin embargo, no se pudo demostrar que la succinilcolina indujera cambio alguno en los RnACh *presinápticos* $\alpha 3\beta 2$. Este hecho es importante porque en otros sí se ha concluido que la atenuación del TOF y de las respuestas al recuento postetánico presente al administrar bloqueantes *no* despolarizantes se debe al bloqueo de estos receptores presinápticos $\alpha 3\beta 2$ ²⁴. Ante esta discrepancia cabe formular varias hipótesis:

- La información obtenida de estudios con canales aislados es insuficiente para explicar los fenómenos observados clínicamente al estimular un nervio y evaluar la contracción del músculo que inerva.
- La atenuación de la respuesta a la estimulación repetida (TOF, PTC) puede explicarse por más de un mecanismo: desensibilización de RnACh postsinápticos o bien por el bloqueo de los presinápticos o por ambos.
- Existen otros receptores relevantes para este fenómeno que serían sensibles tanto al bloqueo de los no despolarizantes como al de la succinilcolina.

El bloqueo de fase II no sólo aparece cuando se administra de forma prolongada una infusión de succinilcolina: también aparece cuando existe un déficit congénito o adquirido de colinesterasa plasmática (ver *Efectos adversos*, más adelante). En la figura 12 se presentan tres casos de pacientes con

colinesterasa atípica que ilustran cómo cuando el bloqueo tiene características de fase II la administración de neostigmina acelera la recuperación¹⁴.

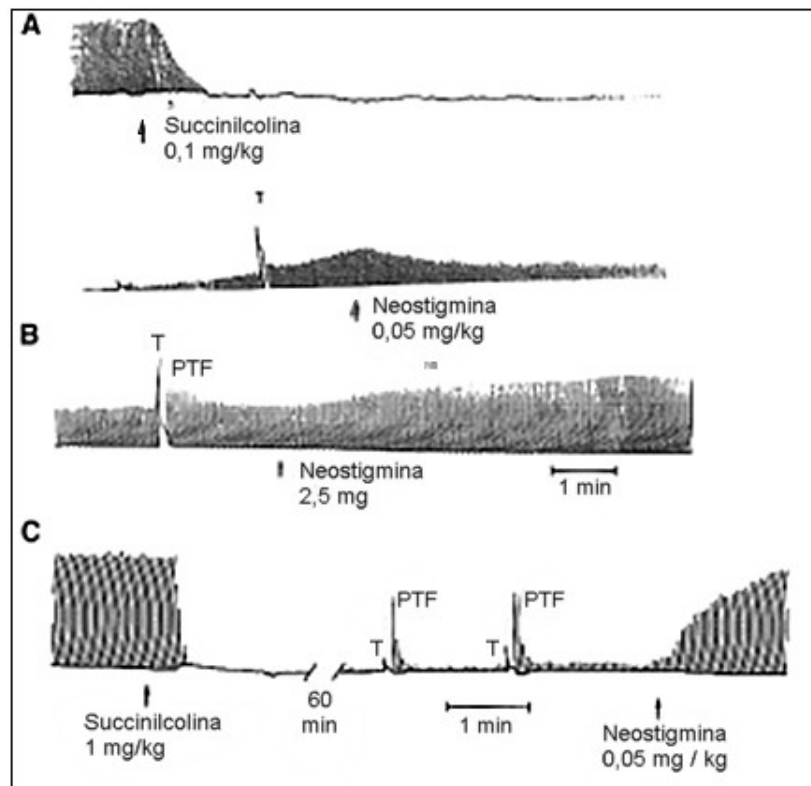


Figura 12. Tres casos de pacientes con déficit congénito de colinesterasa plasmática. En (A), despolarización prolongada tras una dosis diez veces menor a la habitual. Tras un estímulo tetánico (T) apenas hay facilitación, es decir, aún predomina bloqueo de fase I: la administración de neostigmina empeoró el déficit de colinesterasa y potenció el bloqueo. (B) Se observa una atenuación de la contracción durante el tétanos (T) y una discreta facilitación posttetánica (PTF). Ya está presente, débilmente, un bloqueo de fase II. La dosis de neostigmina acelera sensiblemente la recuperación del bloqueo. (C) El bloqueo se prolonga más de 1 hora tras la administración de una dosis habitual de succinilcolina. La facilitación posttetánica (PTF) tras los tétanos (T) es mucho más evidente que en los casos anteriores: el bloqueo de fase II está claramente establecido. Una dosis de neostigmina produce una rápida aceleración de la recuperación del bloqueo. Tomado de Baraka¹⁴.

Efectos adversos

a. Fasciculaciones.

Aparecen aproximadamente en el 90% de los pacientes tras la administración del fármaco²⁶. Probablemente son consecuencia de la estimulación de los receptores nicotínicos presinápticos, induciendo la movilización de vesículas de ACh desde el citoesqueleto presináptico²⁵. El hecho de que pequeñas dosis de un BNMND puedan inhibir estas

fasciculaciones apoya que la activación de los RnACh presinápticos sea el principal mecanismo de producción. Sin embargo y como se ha descrito más arriba un estudio reciente descarta que la succinilcolina sea capaz de interaccionar con el RnACh presináptico²³. Estos receptores tienen más afinidad por los BNMND y los efectos derivados de su bloqueo pueden observarse a dosis insuficientes para producir un bloqueo neuromuscular evidente²³. Para su prevención se han propuesto varias medidas ²⁶:

- Administración previa de una dosis reducida, con frecuencia un 10% de la DE95, de un **BNMND**. El principal inconveniente de esta técnica radica en la variabilidad de la respuesta a los BNMND y en la necesidad de esperar hasta que alcance su máximo efecto, entre 3 y 6 minutos según el BNMND. Con esta dosis algunos pacientes pueden sufrir un bloqueo neuromuscular significativo que produzca malestar, diplopia, dificultad para hablar o tragar y, más peligroso, elevar el riesgo de aspirar contenido gástrico ²⁷.
- Administración de un **bloqueante de canales de sodio**, habitualmente lidocaína. Es menos eficaz para prevenir las fasciculaciones inducidas por succinilcolina que el tratamiento previo con BNMND.
- Administración previa de un **AINE**. También es menos eficaz que el tratamiento previo con BNMND y, además, no tiene como objetivo prevenir las fasciculaciones sino más bien las mialgias.
- Administrar una **dosis inferior a 1 mg kg⁻¹** de succinilcolina. La administración de 0,6 mg kg⁻¹, por ejemplo, consigue una proporción de condiciones de intubación clínicamente aceptables similar a las conseguidas con 1 mg kg⁻¹ aunque la proporción de condiciones excelentes es menor¹⁸.

b. Mialgias.

La incidencia de mialgias postoperatorias guarda una elevada correlación con la aparición de fasciculaciones²⁶. Aparecen tras las primeras 24 o 48 horas postoperatorias en más del 50% de los pacientes tratados con succinilcolina y en algunos casos pueden prolongarse más allá del 15º día postoperatorio. Las entrevistas telefónicas realizadas al alta en nuestra unidad de cirugía sin ingreso revelan que pueden ser lo peor de la experiencia

anestésica y quirúrgica que un paciente relata varios días después del alta. Su mecanismo de producción está relacionado probablemente con el de las fasciculaciones y para su profilaxis es válido lo descrito en la sección anterior.

c. Hiperpotasemia.

La administración de succinilcolina produce una elevación de las cifras de potasio plasmático¹³. En condiciones normales dicha elevación es de aproximadamente 0,5 mEq l⁻¹. Sin embargo en condiciones patológicas dicha elevación puede situar la potasemia en valores superiores a 12 mEq l⁻¹⁹ lo que puede dar lugar tanto a bradi como a taquiarritmias que amenacen la vida del paciente. En este sentido conviene diferenciar dos tipos de pacientes:

- Pacientes con receptores anormales en la placa motora. Pertenecen a este grupo los casos reflejados en la tabla 1.
- Pacientes con miopatías. El caso paradigmático es el del paciente con distrofia muscular de Duchenne que aún no ha sido diagnosticado. Cuando se administra succinilcolina a un paciente con una miopatía el mecanismo de la hiperpotasemia es una rabdomiolisis significativa. La mortalidad en estos pacientes es mayor que en el grupo anterior²⁸.

d. Déficit de colinesterasa plasmática

La enzima AChasa hidroliza la ACh liberada a la hendidura sináptica. A pesar de que la succinilcolina es un fármaco análogo a este neurotransmisor su eliminación depende fundamentalmente de la pseudocolinesterasa o colinesterasa plasmática (en contraposición a la AChasa, también llamada colinesterasa verdadera). La enzima es tan eficaz que sólo el 10% de una dosis administrada alcanza la biofase. Este déficit puede ser congénito o adquirido.

- **Déficit congénito.** La mayor parte de la población es homocigota para el gen sano que codifica este enzima (*EuEu*). Sin embargo, existen variantes de este enzima con una actividad reducida. Si no hay antecedentes personales o familiares que hagan sospechar la presencia de una colinesterasa anormal la administración de succinilcolina puede conducir a un bloqueo neuromuscular

prolongado, con frecuencia de varias horas. La variante anormal más frecuente es la expresada por el alelo *Ea* (el 0,05% de la población es homocigota para este gen: *EaEa*). Si se está utilizando un monitor de bloqueo neuromuscular se observará un patrón de bloqueo de fase II con atenuación de la respuesta a la estimulación repetida (TOF y PTC).

- **Déficit adquirido.** La colinesterasa plasmática se sintetiza en el hígado por lo que los pacientes con hepatopatías avanzadas tienen una actividad de colinesterasa disminuída¹³. Durante la gestación también hay una disminución de la actividad de este enzima. Otra causa frecuente y de escasa duración es la administración de anticolinesterásicos al final de una cirugía o su administración en pacientes con miastenia gravis.

e. Hipertermia maligna y espasmo del masetero

La succinilcolina es uno de los fármacos que pueden desencadenar un episodio de hipertermia maligna en un paciente susceptible¹³. En otros pacientes puede desencadenar un espasmo sostenido de los músculos maseteros que dificulte la ventilación con mascarilla facial y la intubación. Este hecho hace recomendable estudiar en el postoperatorio la susceptibilidad del paciente a la hipertermia maligna.

B.2. BNM no despolarizantes (BNMND)

Este grupo de fármacos difiere respecto al anterior en varios aspectos, fundamentalmente en el mecanismo de acción.

Mecanismo de acción

A diferencia de la succinilcolina los BNMND bloquean competitivamente los RnACh¹³. Así, la ACh que libera el terminal presináptico en la transmisión neuromuscular normal no puede activar un número suficiente de receptores nicotínicos como para inducir la contracción muscular hasta que la concentración en la biofase del BNMND disminuye espontáneamente o se incrementa significativamente la concentración de ACh. Esto último es lo que se consigue con la administración de un inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa, al final de una cirugía, para acelerar la recuperación del bloqueo²⁹.

Los BNMND no solo se unen competitivamente a los RnACh postsinápticos. También bloquean otros presinápticos, los $\alpha_3\beta_2$, descritos en la sección *Fisiología de la unión neuromuscular*. Estos receptores muestran una afinidad mayor que los postsinápticos²⁴ por los BNMND lo que justificaría una observación habitual: al estimular repetidamente el nervio correspondiente la intensidad de la contracción inducida disminuye progresivamente lo que se conoce como atenuación o *fade* en inglés. Esta respuesta atenuada es la habitual al utilizar los modos de estimulación tren de cuatro y recuento posttetánico¹³, como se explicará en la sección *Monitorización del bloqueo neuromuscular*.

Por último, los BNMND actuales son relativamente específicos para los RnACh musculares, a diferencia de otros más antiguos como el pancuronio y la gallamina, capaces de inducir un bloqueo muscarínico a nivel cardiovascular significativo³⁰. Los BNMND actuales son muy específicos para la unión neuromuscular aunque son capaces de bloquear eficazmente RnACh en los cuerpos carotídeos disminuyendo así la respuesta ventilatoria a la hipoxia^{10, 31}. Esto representa un riesgo durante el postoperatorio inmediato para el paciente cuyo bloqueo no ha sido revertido por completo antes de la extubación.

Los BNMND de uso clínico habitual son el atracurio, el cisatracurio, el mivacurio, el rocuronio y el vecuronio. Desde el punto de vista de su estructura química se clasifican en dos grupos:

1. BNMND benzilisoquinolínicos.

Mivacurio, atracurio y su isómero el cisatracurio comparten una estructura química fundamental común. La figura 13 muestra esta estructura y los radicales propios del atracurio y del mivacurio.

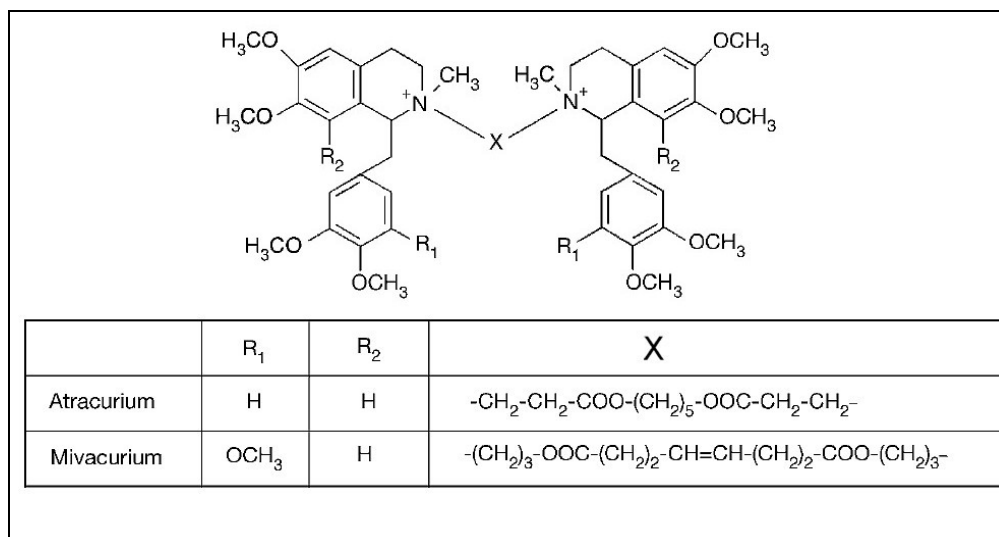


Figura 13. Estructura general de los BNMND benzilisoquinolínicos y sustituciones correspondientes al atracurio y mivacurio. Tomado de Roy³².

- **Atracurio y cisatracurio.** El primero es una benzilisoquinolina cuya principal característica química es la presencia de un enlace tipo éster y dos anillos cerrados por un amonio cuaternario (figura 13). El segundo es un isómero del primero (*cis, cis*) más potente que no libera histamina en el rango de dosis utilizado habitualmente³³. Su eliminación se produce principalmente por una degradación espontánea, no enzimática, óptima en condiciones de pH y temperatura fisiológicos, llamada vía de Hofmann³⁶. Consiste en el cambio de uno de los amonios cuaternarios a terciarios por lo que la molécula se divide en dos: laudanosina y un monoacrilato cuyo amonio cuaternario volverá a transformarse en uno terciario dando lugar a más laudanosina. Esta degradación se ilustra en la figura 14.

La relevancia del enlace éster radica en que parte del metabolismo del atracurio probablemente se produzca por la hidrólisis en plasma de este enlace. Se estima que menos del 10% se excreta en la orina sin ser metabolizado. La laudanosina producto del metabolismo del atracurio sufre una eliminación renal y hepática por lo que puede acumularse en pacientes con insuficiencia hepática o renal³⁴ o durante infusiones prolongadas. La laudanosina cruza la barrera hematoencefálica y es un estimulante del sistema nervioso central por lo que tendría un potencial neurotóxico del que

no existen descripciones clínicas. Sin embargo, por ejemplo, sí disminuye la capacidad hipnótica del tiopental ³⁵.

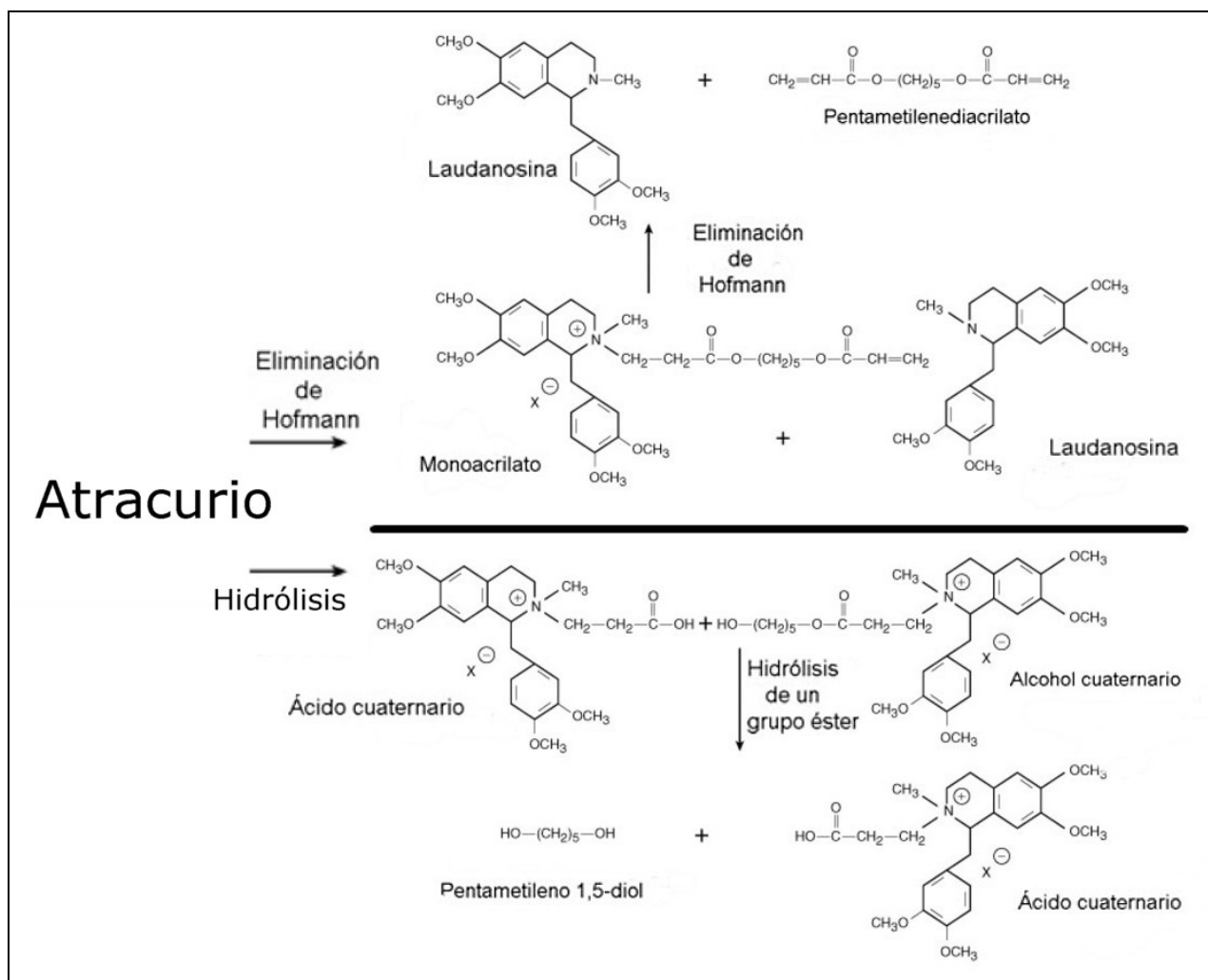


Figura 14. Vías de eliminación del atracurio. Modificado de Basta ³⁶.

El cisatracurio tiene un perfil de eliminación similar al atracurio ³⁷, con producción de laudanosina, pero con una eliminación dependiente de órganos (sobre todo renal) mayor que el atracurio ³⁸.

Las DE95 de atracurio y cisatracurio son, respectivamente, 0,25 mg kg⁻¹ (0,2 - 0,27) ^{Ref 36,39} y 0,053 mg kg⁻¹ ^{Ref 40}. La dosis de inducción máxima de atracurio recomendada por el fabricante es de 2 x DE95 (0,5 mg kg⁻¹) administrados durante 1 minuto. Dosis mayores o intervalos de tiempo menores pueden dar lugar a una liberación de histamina significativa. Esto limita el uso de este fármaco para ayudar a la intubación, especialmente en

la inducción de secuencia rápida. El cisatracurio, en cambio, no libera histamina incluso en dosis mucho mayores ($8 \times \text{DE95}$) de las utilizadas en la práctica clínica ($2-4 \text{ DE95}$, esto es, $0,1-0,2 \text{ mg kg}^{-1}$) ³⁷. Al ser un fármaco con un inicio de acción prolongado se puede administrar una dosis de inducción elevada (hasta 4 DE95) para alcanzar antes el efecto máximo. Esto supone un problema en procedimientos cortos porque la duración clínica de esa dosis (tiempo hasta la recuperación del 25% del control inicial) se prolonga significativamente. La tabla 2 resume las DE95, el tiempo hasta el efecto máximo y la duración 25% de los tres fármacos.

	DE95 (mg kg^{-1})	Efecto máximo ($2 \times \text{DE95}$, min)	Duración 25% ($2 \times \text{DE95}$, min)
Atracurio	0,25	$3,2 \pm 0,3$	46
Cisatracurio	0,05	$5,2 \pm 0,3$	44,8
Mivacurio	0,08	3,3	16,8

Tabla 2. DE95 y características farmacodinámicas de los BNMND benzilisoquinolínicos^{41, 44}.

- **Mivacurio.** Su estructura se representa en la figura 13. No sufre degradación espontánea por la vía de Hoffman pero su enlace éster sí es hidrolizado por esterasas plasmáticas de forma análoga a la succinilcolina ⁴². Como el atracurio, al poseer dos amonios cuaternarios que pueden disponerse tridimensionalmente en dos posiciones, *cis* o *trans*, son tres los isómeros que se coadministran: *cis-cis*, *cis-trans* y *trans-trans*, con diferentes potencias y características farmacocinéticas. Su eliminación es más lenta en pacientes con déficit congénito o adquirido de colinesterasa plasmática ⁴³. Su DE95 es de $0,08 \text{ mg kg}^{-1}$ ⁴⁴. Este fármaco induce una liberación significativa de histamina a las dosis utilizadas clínicamente ($2 \times \text{DE95}$, aproximadamente $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$). Este efecto depende de la dosis y puede ser atenuado con la administración previa de un antihistamínico ⁴⁵. El tiempo hasta el efecto

máximo y la duración de su efecto (hasta la recuperación del 25% de la fuerza de la contracción) se han resumido en la tabla 2.

2. BNMND aminoesteroides

La característica fundamental de este grupo es la presencia de un grupo esteroideo en su estructura ⁴⁶. Esto hace necesario el metabolismo hepático y renal para la eliminación del fármaco ⁴². El representante clásico de este grupo es el pancuronio, un fármaco que hoy día no está disponible en nuestro país. Sí lo están el vecuronio y un derivado suyo, el rocuronio. Su estructura se representa en la figura 15.

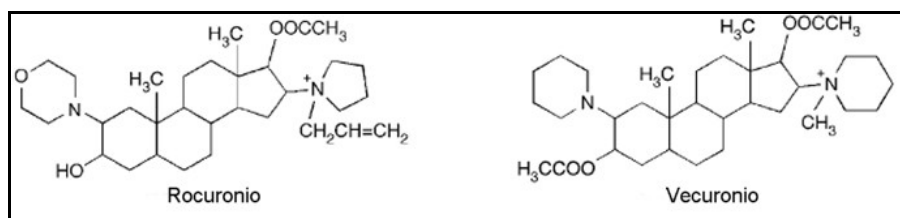


Figura 15. Estructuras químicas de los BNMND aminoesteroides de uso actual. Tomado de Atherton ⁴².

- **Vecuronio.** Su comercialización junto con la del atracurio representó un paso importante en el empleo de BNMND para la intubación traqueal pues ambos tenía un perfil farmacodinámico que se adaptaba mejor que el pancuronio a las necesidades clínicas: mientras que el último es un fármaco lento en su inicio de acción y de duración prolongada, los primeros alcanzan antes su efecto máximo y la duración de un bolo es menor ⁴⁷. Ambos son fármacos menos potentes que el pancuronio (menor DE95). Así, la necesidad de administrar una dosis mayor hace que el efecto máximo se alcance antes ⁴⁸. El vecuronio sufre una desacetilación (carbonos 3 y/o 17) en el hígado que da lugar a hidroximetabolitos con 2-35 veces la potencia del compuesto original ¹³. Estos metabolitos son eliminados por igual por vía hepática y renal. Por este motivo el vecuronio está contraindicado en pacientes con insuficiencia de estos órganos pues puede dar lugar a parálisis prolongadas ⁴⁹. Este efecto adverso puede dejar de ser un problema con la aparición de un nuevo fármaco, el Org 25969 ⁵⁰, que se une selectivamente a los BNM aminoesteroides, desplazándolos desde la UNM y acelerando así el final de

su efecto. La DE95 del vecuronio es similar a la del cisatracurio así como sus tiempos hasta el efecto máximo y duración 25% (tabla 3).

	DE95 (mg kg ⁻¹)	Efecto máximo (2 x DE95, min)	Duración 25% (min)
Vecuronio	0,05	3,8 ± 1,0	28,2 ± 8,0
Rocuronio	0,3	3,1 ± 1,3	24,5 ± 4,1

Tabla 3. DE95 y principales características farmacodinámicas de vecuronio y rocuronio. Tomado de Cooper⁵¹ y Bevan⁵².

- El **bromuro de rocuronio** se sintetizó a partir del vecuronio. Al carecer de uno de los grupos acetil (el del carbono 3, ver figura 15) no sufre desacetilación en la misma medida que el vecuronio. Se puede detectar en pequeña concentración un metabolito por la desacetilación del carbono 17 que es 20 veces menos potente que el rocuronio⁴². Por eso su principal mecanismo de eliminación no es la eliminación sino la captación hepática y posterior eliminación por vía biliar sin modificar (66%). El resto del fármaco se recupera sin transformar en la orina (33%)³⁷. Cuando se administran 2 x DE95 (0,6 mg kg⁻¹) la proporción de condiciones de intubación clínicamente aceptables a los 60[†] segundos es comparable a la de succinilcolina (1,0 mg kg⁻¹)^{Ref 53}. Dado el perfil de efectos adversos de este último fármaco (ver *Efectos adversos* en el capítulo anterior) el rocuronio es una alternativa apropiada para la realización de una inducción de secuencia rápida⁵⁴. Sin embargo aunque parece recomendable abandonar el uso rutinario de la succinilcolina para la intubación traqueal no existe evidencia científica que demuestre una menor morbilidad o mortalidad asociada al empleo de rocuronio.

[†] El intubar a los 60 segundos con rocuronio y que su efecto máximo se alcance a los 3 minutos parece contradictorio. La explicación más probable es la diferencia metodológica entre estudios. Aunque el máximo efecto se alcance a los 3 minutos la intensidad del estímulo único ha descendido un 95% respecto al control inicial a los 1-2 minutos: es *casi* el máximo pero *no* es el máximo.

B.3. Reversión del bloqueo neuromuscular.

Al finalizar el procedimiento por el que se anestesió al paciente hay que esperar a la desaparición del efecto del BNM antes de permitir el despertar del paciente. Esta desaparición del efecto puede ser espontánea (por metabolización normal del BNM) o inducida. Para acelerar la recuperación del bloqueo neuromuscular se administran fármacos inhibidores reversibles de la enzima acetilcolinesterasa (AChasa). Esto da lugar a una elevación transitoria de las concentraciones de ACh en todas las sinapsis donde la transmisión es colinérgica, incluida la UNM. Puesto que el bloqueo del receptor nicotínico de ACh inducido por los BNMND es competitivo, este aumento en la concentración de ACh desplaza al BNMND del receptor, facilitando así la transmisión neuromuscular¹³. De esta afirmación se deduce que:

- Los inhibidores de la AChasa no revierten el bloqueo inducido por succinilcolina pues su mecanismo de acción no es competitivo. Sí pueden administrarse si se ha inducido un bloqueo de fase II al administrar succinilcolina en infusión continua o en pacientes con colinesterasa plasmática anormal¹⁴. Paradójicamente la administración de inhibidores de la AChasa es una causa de déficit adquirido, transitorio, de colinesterasa plasmática por un efecto no específico¹³.
- Todas las transmisiones colinérgicas, nicotínicas y muscarínicas, se ven afectadas[‡]. Por este motivo estos fármacos se coadministran con fármacos antimuscarínicos como la atropina.

Los inhibidores de la AChasa de uso clínico actual son la fisostigmina, la piridosigmina, la neostigmina y el edrofonio. La fisostigmina tiene un grupo amonio terciario que le permite el paso de la barrera hematoencefálica por lo que se utiliza para el tratamiento del síndrome anticolinérgico central ⁵⁵ y para prevenir la progresión de la demencia en la enfermedad de Alzheimer ⁵⁶. Los otros tres pueden ser empleados para acelerar la recuperación del bloqueo

[‡] El efecto en el SNC depende de si el inhibidor de la AChasa cruza o no la barrera hematoencefálica.

neuromuscular ²⁹, si bien la piridostigmina sólo se encuentra disponible en nuestro país para la administración por vía oral ⁵⁷.

Respecto al uso como reversores del bloqueo neuromuscular, los tres fármacos tienen en común:

- Necesitan cierto grado de recuperación espontánea del bloqueo. Su administración cuando este es profundo (0 respuestas al TOF en el *A. pollicis*) no acelera la recuperación si se compara con la duración de la recuperación espontánea. En cambio, cuanto mayor es el grado de recuperación espontánea en el momento de la administración, antes se alcanza la recuperación completa ⁵². Dos, o mejor tres, respuestas al TOF en el *A. pollicis* es el grado mínimo de recuperación espontánea para administrar una dosis de anticolinesterásicos ⁵⁸.
- Tienen una dosis techo. La aceleración de la recuperación es dosis dependiente ⁵⁹. Sin embargo, por encima de una determinada dosis no se observa una mayor aceleración. Aunque las cifras son muy variables en la literatura, las dosis techo son de 0,07 mg kg⁻¹ para la neostigmina y 1,0 mg kg⁻¹ para edrofonio. En el caso de la piridostigmina y de la neostigmina, además, se han descrito bloqueos paradójicos asociados a grandes dosis o con dosis normales en pacientes sin bloqueo neuromuscular^{60, 61, 62}.

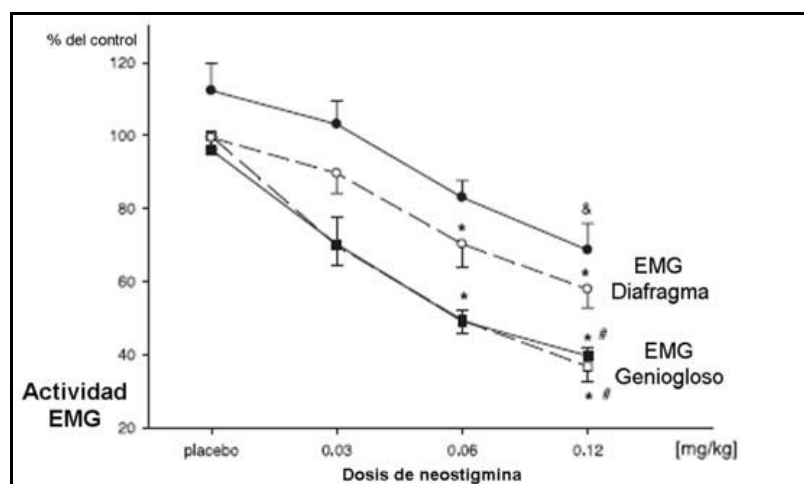


Figura 16. Diferentes dosis de neostigmina en el EMG de diafragma y músculo geniogloso de ratas. Líneas continuas con puntos sólidos: animales a los que no se administró previamente vecuronio. Discontinuas con símbolos abiertos: se indujo un bloqueo con vecuronio y se esperó después a su recuperación espontánea. En todos los casos se observa una disminución de la actividad EMG respecto al control con dosis crecientes de neostigmina. Tomado de Eikermann ⁶².

Los tres fármacos difieren en su potencia e inicio de acción ²⁹: la neostigmina es el más potente, seguido de la piridostigmina (6 veces menos potente) y del edrofonio (12 veces menos potente que el primero). El edrofonio alcanza su máximo efecto en 1-2 minutos, la neostigmina en 7-11 minutos y la piridostigmina en unos 15 minutos. La duración del efecto no difiere significativamente entre ellos (entre 1 y 2 horas), a pesar de las diferencias en la $t_{1/2\beta}$ (ver tabla 4). La eliminación de todos ellos está disminuida en pacientes con insuficiencia renal.

	Sin I. Renal			Con I. Renal		
	N	P	E	N	P	E
Vida media de distribución ($t_{1/2\alpha}$, min)	3.4	6.7	7.2	2.5	3.9	7.0
Vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$, min)	77	113	110	181	379	304
Volumen de distribución (central) l kg⁻¹	0.2	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3
Aclaramiento (ml kg⁻¹ min⁻¹)	9.1	8.6	9.5	4.8	3.1	3.9

Tabla 4. Características farmacocinéticas de neostigmina (N), piridostigmina(P) y edrofonio(E) en pacientes con y sin insuficiencia renal. Modificado de Naguib⁶³.

Los inhibidores de la enzima AChasa se utilizan por sus efectos nicotínicos pero sus efectos adversos tienen su origen sobre todo en sus efectos muscarínicos: bradicardia, sialorrea y aumento de la motilidad del tubo digestivo, fundamentalmente ²⁹. Por este motivo se coadministran con un fármaco antimuscarínico, atropina o glicopirrolato. El glicopirrolato no está disponible en nuestro país. El consenso ⁶⁴ es utilizar la mitad de la dosis, en mg kg⁻¹, de la calculada para la neostigmina §.

Un efecto adverso destacable es el bloqueo neuromuscular paradójico inducido por neostigmina^{29, 60, 61, 62} que se ha mencionado anteriormente. Dicho efecto bloqueante aparecería con la administración de dosis excesivas de anticolinesterásicos o bien si se administra una dosis adecuada cuando el bloqueo neuromuscular ya se ha recuperado espontáneamente.

§ Así, para un paciente de 70 kg. Neostigmina (0,05 mg kg⁻¹) = 3,5 mg. Atropina = 3,5 / 2 = 1,75 mg.

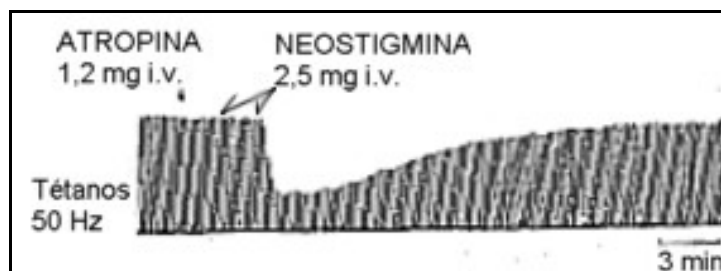


Figura 17. Se observa la contracción pico de estímulos tetánicos repetidos. Una primera dosis de 2,5 mg de neostigmina no induce ningún cambio. Una segunda dosis 3 minutos después da lugar a una depresión significativa y transitoria. Tomado de Payne⁶⁰.

Los mecanismos que se han propuesto para explicar este fenómeno son, fundamentalmente, un efecto bloqueante directo de la neostigmina y una desensibilización del RnACh secundaria a la elevada concentración de ACh secundaria a la inhibición de la enzima AChasa⁶⁵. En la próxima sección (*Monitorización del bloqueo neuromuscular*) se explica que el efecto de una dosis de un BNM no es homogénea en todos los músculos del paciente. Así, unos son más resistentes que otros y se recuperan espontáneamente antes del bloqueo. Esto podría hacer que una dosis de neostigmina administrada correctamente pudiera bloquear músculos que ya se habían recuperado. Esta es la hipótesis del estudio complementario que se presenta en el *Apéndice I*.

C. Monitorización del bloqueo neuromuscular.

Monitorizar el efecto de un BNM es útil para determinar cuándo alcanza el efecto máximo (ayuda a la intubación), adaptar las dosis a las necesidades del caso durante la cirugía, determinar el momento de administrar el anticolinesterásico (cuando lo necesite) y descartar que el paciente tenga un bloqueo residual al extubar. Más aún si se tiene en cuenta la variabilidad interindividual en el efecto de los BNM y los factores que influyen en él durante una cirugía. Aunque todos estos beneficios son relevantes en los últimos años el principal argumento de quienes defienden el uso sistemático de una

monitorización objetiva siempre que se administre un BNM ha sido el evitar el bloqueo residual ⁶⁶.

Existen diferentes métodos para evaluar la evolución del bloqueo neuromuscular. De forma arbitraria los clasificaremos en objetivos y subjetivos, en función de si se cuantifica o no la fuerza de la contracción muscular.

1. Métodos subjetivos.

Se clasificarán a su vez en directos o indirectos. Estos últimos equivalen al reconocimiento del grado de bloqueo neuromuscular tanto por signos clínicos como por las variables funcionales respiratorias (tabla 5).

<ul style="list-style-type: none"> □ Detección manual del atenuación del TOF □ Detección manual del atenuación del DBS □ Morder un depresor lingual de forma que al tirar de él se pueda levantar la cabeza del paciente. □ El paciente puede levantar la cabeza durante al menos 5 segundos. □ Capacidad para generar una presión negativa < -20 cmH₂O □ Capacidad para movilizar al menos 15 ml kg⁻¹ de capacidad vital
--

Tabla 5. Signos clínicos empleados para juzgar la adecuada recuperación del bloqueo neuromuscular. TOF: tren de cuatro. DBS: estimulación en doble ráfaga. Tomado de Ali HH⁶⁷ y Koppman AF⁶⁸.

Al hablar de métodos subjetivos directos se hace referencia al uso de neuroestimuladores para despolarizar todos los axones de un nervio e inducir así una contracción muscular. Mientras que en los subjetivos indirectos la evaluación es visual o táctil, en los métodos de monitorización objetivos el dispositivo cuantifica la intensidad de la contracción. Los patrones de estimulación nerviosa más utilizados cuando se estimula un nervio (métodos subjetivos directos y objetivos) son ^{13, 69}:

- **Estímulo único** (ST, del inglés *single twitch*). Se aplica un estímulo eléctrico de 200 μ s. Carece de utilidad en la monitorización subjetiva por la dificultad para estimar los cambios en la contracción inducida. Sí es útil en cambio en la monitorización objetiva en la que se hace una calibración inicial y se cuantifica la respuesta.

- Tren de cuatro (TOF, del inglés *train of four*).** Consiste en aplicar cuatro ST a 0,5 Hz, es decir, cuatro estímulos en dos segundos. Es útil porque pone en evidencia la principal característica del bloqueo no despolarizante: la atenuación de la respuesta durante la estimulación repetida. Al ser mayor la afinidad de los BNM por los receptores presinápticos que por los postsinápticos es mayor el efecto limitante de la movilización de las vesículas de ACh de reserva presinápticas que el propio bloqueo postsináptico, responsable de la depresión del ST. Cuando el bloqueo es profundo sólo se observa (en el *A. pollicis*) ninguna o una única respuesta del TOF. Cuando se va recuperando aparecen primero una, luego dos, tres y finalmente cuatro respuestas del TOF (figura 18). Cuando se emplea un modo de monitorización objetiva y están presentes las cuatro respuestas al TOF puede calcularse el cociente entre la última respuesta (T4) y la primera (T1), lo que se conoce como T4/T1 o *TOF ratio*. El TOF es útil para decidir cuándo administrar la dosis del anticolinesterásico: cuando estén presentes al menos dos, o mejor, tres respuestas del TOF. Con una o ninguna no se acelera la recuperación significativamente. La atenuación deja de ser perceptible cuando el cuarto componente es mayor del 40%-50% ($T4/T1 > 0,4-0,5$) por lo que la evaluación subjetiva del TOF no es útil para descartar el bloqueo residual (definido como $T4/T1 < 0,9$, figura 18).

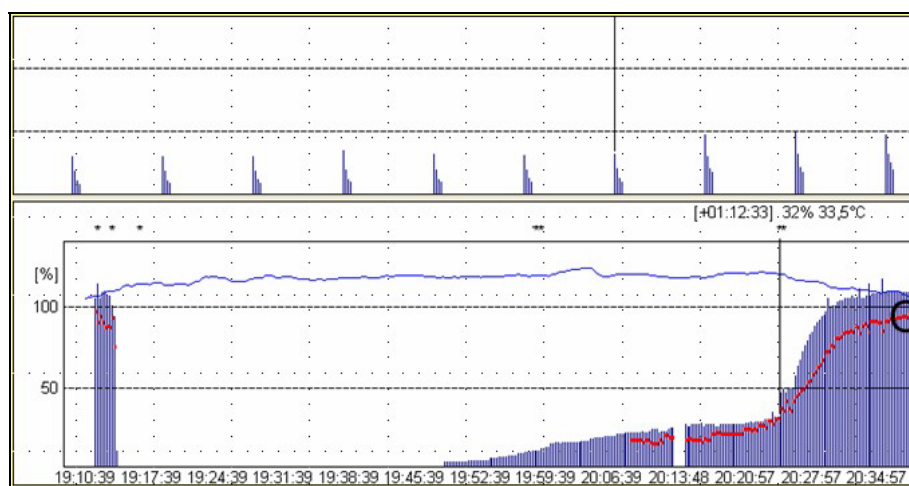


Figura 18. Registro del software TOF Watch en un embarazo ectópico. La mitad inferior representa las primeras respuestas a cada TOF (T1) sucesivas. Los puntos son los T4/T1 (cuando las cuatro respuestas están presentes). Los TOF cercanos a la línea vertical se presentan en la mitad superior. Se observa la atenuación de la respuesta, con un T4/T1 del 32%. El círculo indica que se esperó a alcanzar un T4/T1 del 90% al final del procedimiento. Imagen de elaboración propia.

- **Estimulación en doble ráfaga** (DBS del inglés *double burst stimulation*). Se aplican dos estímulos separados por 750 ms. Cada uno de esos estímulos es en realidad una ráfaga de 3 estímulos a 50 Hz. Si durante la recuperación del bloqueo se observa una atenuación en la respuesta al segundo estímulo respecto al primero es que el T_4/T_1 es inferior a 0,6 lo que mejora discretamente la capacidad para descartar un bloqueo neuromuscular residual frente a la evaluación subjetiva del TOF, cuya depresión es difícil de distinguir con $T_4/T_1 > 0,4-0,5$
- **Recuento postetánico** (PTC, del inglés *postetanic count*). Sirve para monitorizar el bloqueo profundo. Cuando se administra un estímulo tetánico se produce una movilización adicional de las vesículas de ACh de reserva en el terminal presináptico que quedan preparadas para ser liberadas a la hendidura sináptica: la contracción inducida un poco más tarde será más intensa. Esta facilitación se utiliza cuando el bloqueo es tan profundo que no se obtiene ninguna respuesta con el TOF. Así, el PTC consiste en la administración de un tétanos (un estímulo de 50 Hz durante 5 segundos) y la aplicación posterior de 15 estímulos a 1 Hz. Si el bloqueo es muy profundo se obtendrán pocas o ninguna respuesta pero a medida que sea menos profundo se observarán más contracciones. Cuantas más se obtengan, antes aparecerá la primera respuesta al TOF (figura 19).

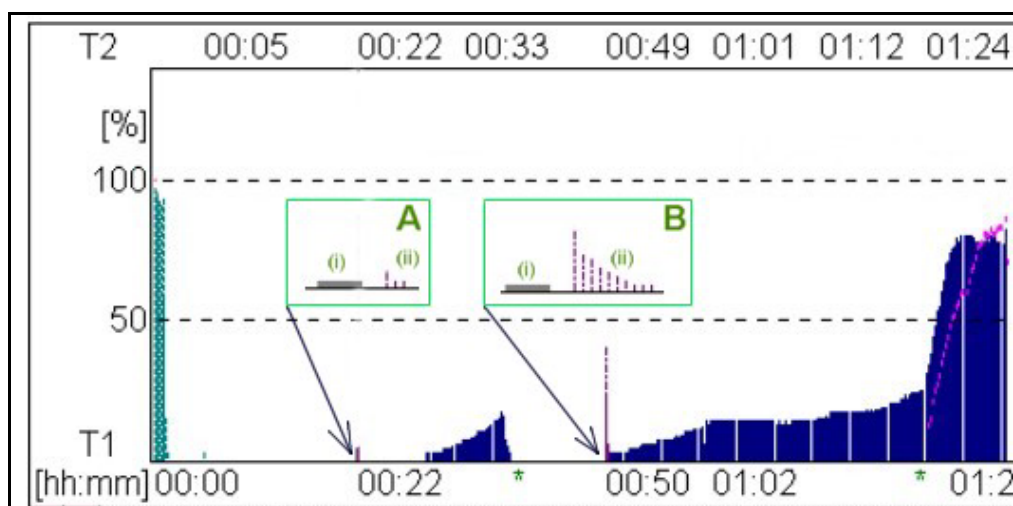


Figura 19. A y B son dos recuentos postetánicos. Se han aplicado en momentos en que no había ninguna respuesta al TOF. (i) es el estímulo tetánico (50 Hz durante 5 segundos) mientras que (ii) son las contracciones facilitadas por dicho tétanos. En A se obtienen menos respuestas que en B lo que se correlaciona con el mayor tiempo que se tardó en observar una respuesta al TOF después de A. Imagen de elaboración propia.

Como se explicará más adelante, la evaluación subjetiva, tanto directa como indirecta, tiene como principal defecto no detectar adecuadamente el bloqueo neuromuscular residual. Esto eleva el riesgo de que un paciente tenga un bloqueo significativo en la extubación y en el postoperatorio inmediato.

2. Métodos objetivos.

Estos métodos miden el efecto de un BNM cuantificando la depresión de la contracción del músculo tras estimular el nervio que lo inerva. Difieren entre sí no en la manera de estimular el nervio sino en el principio físico que utilizan para evaluar la respuesta muscular^{13,69}. Tienen en común:

- Aplicación de un estímulo eléctrico supramáximo. Puesto que la impedancia cutánea varía entre pacientes así como el espesor del panículo adiposo y el diámetro del nervio la intensidad eléctrica del estímulo aplicado debe ser la suficiente para despolarizar todas las fibras nerviosas.
- Necesidad de calibración del dispositivo. Un estímulo supramáximo en pacientes diferentes dará lugar a intensidades de contracción también diferentes debido al diferente grado de desarrollo muscular. Por eso los monitores deben ser calibrados, para obtener un valor control de referencia con el que comparar el resto de las medidas. Esto se realiza después de inducir la hipnosis del paciente pero antes de administrar el BNM para que una contracción inducida por un estímulo supramáximo sea interpretada por el dispositivo como 100%. Así, la depresión posterior a la administración del BNM se medirá en relación a ese valor control.

Los métodos objetivos más relevantes en el momento actual por su utilidad clínica o con fines de investigación son:

- **Mecanomiografía (MMG).** Es el utilizado como referencia para evaluar los otros métodos. Debido a su construcción su uso está limitado prácticamente al par nervio cubital - músculo *A. pollicis*. Habiendo colocado previamente el antebrazo sobre una férula rígida un cable tenso transmite los movimientos del pulgar al dispositivo que mide de forma directa la intensidad de la contracción y ofrece una

representación gráfica. Sus principales inconvenientes son que la calibración inicial lleva tiempo, lo fácil que esta puede perderse por cambios en la posición del paciente y el tamaño del dispositivo. Por todo ello este método se utiliza casi exclusivamente con fines de investigación.

- **Electromiografía (EMG).** Consiste en el registro del potencial de acción muscular inducido por la estimulación nerviosa. Sus principales desventajas son el gran tamaño del dispositivo y la interferencia con el electrocauterio. Comparado con la MMG este método tiende a sobrestimar la intensidad de la contracción.
- **Aceleromiografía (AMG).** El elemento principal es un transductor piezoeléctrico que se acopla al músculo monitorizado. Cuando sufre una aceleración cambia la corriente eléctrica que pasa por él lo que es detectado por el dispositivo. Dada la relación directa entre aceleración y fuerza ($F=m \times a$, segunda ley de Newton) dicha aceleración es equivalente a la fuerza al permanecer constante la masa del conjunto músculo-transductor. Aunque los cambios de posición o cualquier otro elemento que modifique el movimiento del músculo (un paño quirúrgico, por ejemplo) puede alterar la medida. Las principales ventajas de la AMG son la facilidad de transporte y puesta en funcionamiento y el poder obtener resultados reproducibles. Esto último hace que sea un método apto para la realización de estudios aunque el método de elección sea la MMG. En comparación con este, la AMG tiende a sobrestimar ligeramente la intensidad de la contracción.
- **Fonografiografía (FMG).** Los músculos al contraerse producen sonidos que pueden registrarse con un micrófono adecuado aunque su rango de longitudes de onda esté fuera de lo audible. En la actualidad se considera un método experimental que requiere un equipo caro y complejo, aunque parece el más adecuado para músculos pequeños como el *C. supercilli*.
- **Kinesiografía.** Estos dispositivos están integrados en máquinas de anestesia de la compañía Dräger y sólo pueden utilizarse para monitorizar el *A. pollicis*. Una pieza por la que pasa una corriente eléctrica se coloca entre índice y pulgar. Cuando el pulgar se mueve deforma la pieza. El equipo interpreta el movimiento por el cambio de la resistencia eléctrica.

3. ¿Qué nervio - músculo monitorizar?

El músculo esquelético no responde de forma homogénea a la acción de los bloqueantes neuromusculares. La figura 20 describe varios grupos musculares, tomando el *A. pollicis* como referencia.

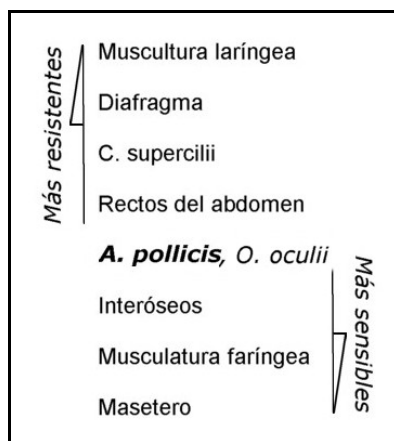


Figura 20. Resistencia a la acción de los BNM de diferentes grupos musculares tomando al *A. pollicis* como referencia. Adaptado de Hemmerling ⁶⁹.

Las diferencias se deben fundamentalmente al grado de vascularización, a la distancia de la circulación central (cuanto más vascularizado y más “central” sea un músculo, antes quedará bloqueado) y al tamaño de la placa motora: con tamaños menores la misma concentración del fármaco da lugar a bloqueos más profundos. La figura 21 ilustra este fenómeno.

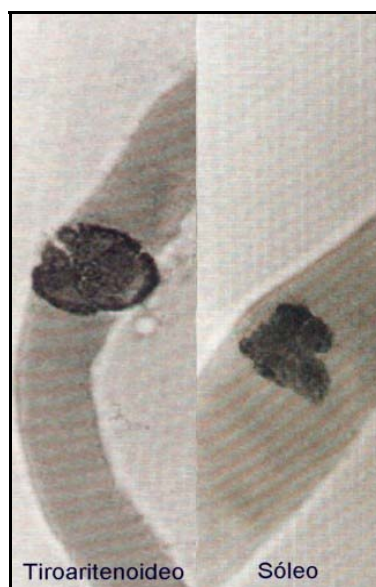


Figura 21. Tinción para acetilcolinesterasa que muestra la diferencia relativa del tamaño de la placa motora respecto a la fibra muscular en diferentes músculos. Se observa la diferencia entre la musculatura laríngea, más resistente a los bloqueantes neuromusculares y músculos más sensibles como el sóleo. Tomado de LHDJ Booiij.

Elegir el par nervio-músculo monitorizados es importante: el nervio cubital - músculo *A. pollicis* ha sido el que tradicionalmente se ha monitorizado porque es accesible, tiene un rango de movimiento fácilmente detectable y es relativamente sensible al bloqueo farmacológico por lo que es útil para excluir un bloqueo residual. Se pueden emplear otros nervios - músculos si la posición del paciente, la necesidad de canalizaciones vasculares o la propia cirugía no permiten el acceso al *A. pollicis*. A continuación se describen los más utilizados cuando se monitorizan con AMG.

- **Nervio cubital- músculo *A. pollicis*.** Los electrodos de estimulación se colocan en el borde cubital de la muñeca sobre el trayecto probable del nervio cubital. El transductor de aceleración se coloca distal en la cara palmar o anterior del pulgar. Deben inmovilizarse los otros cuatro dedos pues poseen músculos que también son estimulados por el cubital (figura 22).

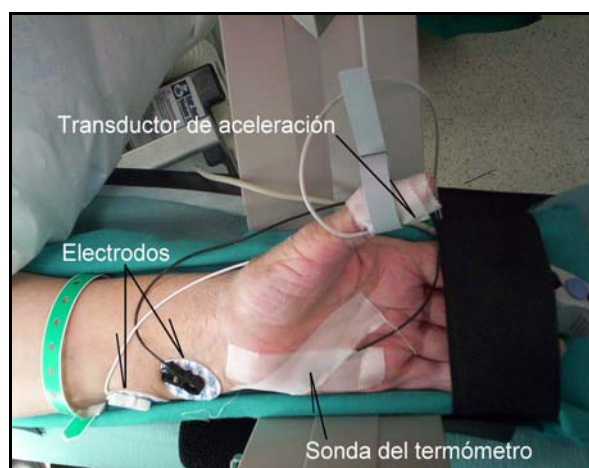


Figura 22. Monitorización mediante AMG del *A. pollicis*. La mano y el antebrazo están colocados sobre una férula. El pulgar está dotado de una precarga mediante una banda elástica que asegura el regreso a la misma posición tras la estimulación. Imagen de elaboración propia.

- **Nervio tibial posterior- músculo flexor del primer dedo.** Los electrodos se colocan sobre el trayecto de la arteria tibial posterior a la altura del maleolo medial. El transductor se fija a la cara plantar del primer dedo del pie (figura 23). Su patrón de bloqueo es similar al del *A. pollicis*.



Figura 23. Colocación de los electrodos y del transductor de aceleración sobre el nervio tibial posterior y primer dedo del pie, respectivamente. Imagen de elaboración propia.

- **Nervio facial.** Los electrodos se colocan sobre el trayecto del nervio facial. Puesto que los músculos que se evalúan son periorbitarios la zona más adecuada es fijar un electrodo sobre el arco cigomático y otro sobre el borde lateral del arco superciliar (figura 24). El transductor de aceleración puede colocarse sobre:
 - Músculo *Orbicularis oculii*. El transductor se fija sobre el párpado superior. Su patrón de bloqueo es similar al del *A. pollicis*.
 - Músculo *Corrugator supercilii*. Se coloca aproximadamente en la unión de los dos tercios laterales con el medial del arco superciliar, perpendicular a dicho arco porque es un músculo que frunce el entrecejo (figura 24). Este músculo ha generado interés en los últimos años por tener un perfil de bloqueo similar a la musculatura laríngea y diafragmática. Por lo tanto, alcanza el bloqueo máximo antes que el *A. pollicis* aunque es más resistente y se recupera antes. Ayuda así a elegir el momento óptimo para iniciar la laringoscopia y la intubación.



Figura 24. Colocación de los electrodos de estimulación sobre el nervio facial. El transductor de aceleración está colocado para registrar el movimiento del músculo *C.supercilii*. Imagen de elaboración propia y parcialmente desenfocada para preservar la identidad de la paciente.

4. ¿Cuál es el grado de bloqueo óptimo?

Cuando se emplea la monitorización objetiva no puede afirmarse que exista un grado de bloqueo concreto adecuado para todos los casos. El grado óptimo dependerá del paciente, del procedimiento y del momento en que nos encontremos:

- **Durante la inducción.** La intubación sin bloqueo neuromuscular es posible pero hace que sea más difícil y aumenta la incidencia de lesiones de la vía aérea y de dolor faringotraqueal postoperatorio ^{70, 71}. Salvo urgencias inmediatas, tras administrar la dosis recomendada del BNM que se esté empleando se debería esperar a que se alcanzara su máximo efecto monitorizando el *A. pollicis* o, mejor aún, el *C. supercilii*.
- **Durante el mantenimiento.** La necesidad de administrar dosis adicionales de bloqueante neuromuscular dependerá de si el paciente está bien adaptado a la ventilación mecánica y los cirujanos no se encuentran con dificultades técnicas por una pared abdominal a tensión o por movimientos del diafragma. Debe tenerse siempre en cuenta que las dosis de hipnóticos y analgésicos deben ser las correctas porque un bloqueo muscular excesivo puede enmascarar una anestesia insuficiente. De lo anterior se deduce que la necesidad de dosis adicionales de BNM dependerá de las necesidades del paciente y del tipo de cirugía aunque

se acepta que, en general, es adecuado mantener una respuesta única al TOF, siendo la altura de esa única respuesta un 5% respecto al control inicial.

- **En la recuperación.** Como se explicó antes al tratar los inhibidores de la acetilcolinesterasa el momento más adecuado para su administración es cuando se tienen al menos 2, o mejor, 3 respuestas al TOF en el *A. pollicis*. La monitorización objetiva es útil porque si se obtienen 4 respuestas con T4/T1 iguales o superiores a 0,4 conviene no administrar la dosis plena de anticolinesterásicos por el riesgo de aumentar los efectos adversos e inducir incluso un bloqueo paradójico.
- **El bloqueo residual.** La elevada incidencia de bloqueo residual en las unidades de recuperación postanestésicas es una realidad ^{66,68}. Puesto que el principal signo de bloqueo residual es la atenuación de la respuesta con la estimulación repetida, el TOF es el mejor método de evaluación. En la actualidad se acepta que un T4/T1 superior a 0,9 medido en el *A. pollicis* descarta con seguridad el bloqueo residual. Incluso valores que antes se aceptaban como válidos (T4/T1 superiores a 0,7) se asocian a disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia ³¹, descoordinación orofaríngea ⁷² y colapso de la vía aérea superior durante la inspiración forzada ⁷³. Es significativo además que ni la exploración física ni la evaluación visual o táctil del TOF permiten detectar grados de bloqueo superiores a 0,4 ⁷⁴. Esto implica que se puede juzgar como recuperado un bloqueo correspondiente a un TOF de 0,5 o, por el contrario, administrar una dosis de reversión con TOF de 1, la cual es innecesaria y tiene, como se ha explicado, efectos adversos.

D. Factores que modifican el efecto de los BNM

El efecto de una dosis de un bloqueante neuromuscular puede verse alterado por numerosos factores. Estas diversas fuentes de variabilidad hacen

recomendable monitorizar rutinariamente estos fármacos. Pueden clasificarse en:

1. Factores que dependen del paciente:

- **Sexo.** Varios estudios señalan la posibilidad de que las mujeres necesitaran menores dosis de BNMND aminoesteroideos para alcanzar el mismo efecto ^{75, 76}.
- **Edad.** Se han descrito casos de bloqueo prolongado con rocuronio en ancianos. Esta prolongación del efecto estaría en relación con la disminución en el aclaramiento hepático y renal que se observa en este grupo de edad ⁷⁷.
- **Patologías coexistentes:**
 - Obesidad. En los pacientes obesos ($IMC > 30 \text{ kg m}^{-2}$) existe una alteración en las proporciones relativas de los compartimentos corporales por lo que administrar dosis en base al peso corporal puede conducir a sobredosificaciones. Varios estudios han evaluado la forma más adecuada de administrarlos, concluyendo que se obtienen resultados comparables con la población no obesa cuando se administran en función del peso ideal y no del corporal total ⁷⁸.
 - Insuficiencia hepática y renal avanzadas. En estas situaciones los BNMND aminoesteroideos tienen disminuido su aclaramiento pudiendo dar lugar a bloqueos prolongados ^{79, 80}. El atracurio y el cisatracurio también sufren eliminación renal, aunque en mucha menor medida que los aminoesteroideos. No existen estudios que hayan evaluado la correlación precisa entre el grado de insuficiencia hepática o renal y la prolongación del bloqueo, lo que apoya el uso rutinario de la monitorización objetiva.
 - Enfermedades neuromusculares. Como regla general los pacientes con miopatías, congénitas o adquiridas, son más sensibles al efecto de los bloqueantes neuromusculares por lo que se deben emplear dosis

menores y asegurar la correcta recuperación del bloqueo al final del procedimiento ⁸¹. De nuevo, el empleo de una monitorización objetiva ayuda a la toma de decisiones en estos casos.

- Denervación. Ya se explicó al hablar de la succinilcolina los problemas derivados de la denervación muscular en pacientes enfermos crónicos encamados de forma prolongada o, por ejemplo, en los grandes quemados o con lesiones medulares. En todos ellos disminuye la población de receptores nicotínicos normales y proliferan las formas embrionarias extrasinápticas y los del tipo $\alpha 7$, capaces de ser despolarizados incluso por la succinilmonocolina, producto de la degradación de la succinilcolina. Todo esto se traduce en un riesgo elevado de rabdomiolisis e hiperpotasemia que puede dar lugar a arritmias potencialmente letales.
- Pacientes críticos. En este tipo de enfermos la administración mantenida de bloqueantes neuromusculares siempre es un último recurso terapéutico por el riesgo de mantener paralizado a un paciente con una sedación y analgesia insuficientes y porque contribuye a la miopatía o cuadraparesia aguda del paciente crítico, situación que empeora el pronóstico de estos pacientes ⁸².

2. Interacciones farmacológicas.

El efecto de los BNM puede verse alterado por varios grupos de fármacos al producirse interacciones tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas. Si bien el signo de dicha alteración puede ser cualquiera (agonista o antagonista), predominan aquellos que potencian el efecto de los BNM. A continuación se describen los más significativos:

- **Anestésicos inhalados.** Potencian el efecto del BNM aunque no todos ellos lo hacen en la misma medida (figura 25). Son varios los mecanismos que se han propuesto. Entre otros, se sugiere un efecto central sobre las

motoneuronas α y un incremento de la afinidad del receptor nicotínico por el BNM.

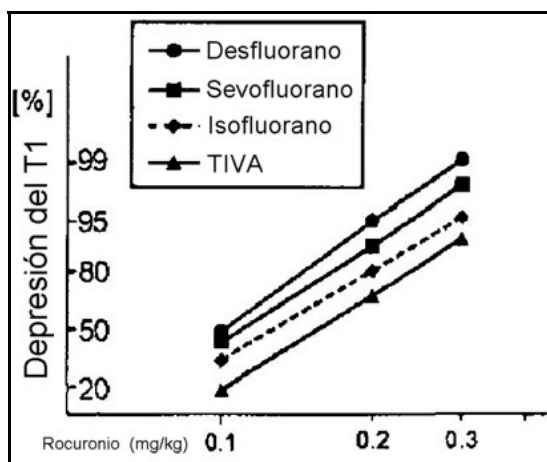


Figura 25. Potenciación del bloqueo inducido por rocuronio al ser administrado junto a diferentes anestésicos inhalados y anestesia total intravenosa (TIVA). Se observa una mayor potenciación de los inhalados respecto a la pauta intravenosa. Dentro de los inhalados, por orden creciente, tienen un mayor efecto potenciador isofluorano, sevofluorano y desfluorano⁸³.

- **Antibióticos.** Varios antibióticos (sobre todo los aminoglucósidos) tienen cierta actividad BNM intrínseca al interferir con la liberación presináptica de ACh y al disminuir la sensibilidad del RnACh postsináptico a la ACh⁶³.
- **Magnesio.** El sulfato de magnesio se utiliza rutinariamente en la prevención de la eclampsia de la mujer embarazada con preeclampsia grave. También se emplea, entre otras indicaciones, como antiarrítmico por disminuir la excitabilidad de la membrana de las células nerviosas y musculares⁸⁴. Potencia, por lo tanto, el efecto de los BNM (figura 26).

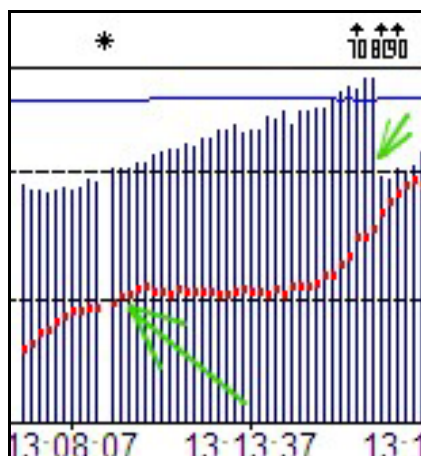


Figura 26. Durante la recuperación de un bolo de rocuronio $0,6 \text{ mg kg}^{-1}$ se inicia la administración de 2 g de metamizol magnésico (*). Se observa cómo el TOF ratio o T4/T1 (trazo punteado) deja de recuperarse (flecha grande) para reiniciar su recuperación después. La flecha corta sólo señala un reajuste manual en la sensibilidad del transductor piezoeléctrico del monitor TOF Watch SX. Imagen de elaboración propia.

- **Litio.** Se emplea en el tratamiento del trastorno bipolar y altera la distribución y cinética del sodio, del potasio y del magnesio. Potencia tanto los efectos de la succinilcolina como los de los BNMND³.
- **Anticonvulsivantes.** Probablemente son los fármacos que más relevancia tienen tras los anestésicos inhalados desde el punto de vista de las interacciones con los BNM. Si bien tienen una acción depresora sobre la liberación de ACh presináptica su efecto más característico es acelerar el aclaramiento hepático de los BNM aminoesteroideos⁸⁵.
- **Diuréticos.** Aunque la furosemida se nombra con frecuencia al enumerar los fármacos que interaccionan con los BNM, la mayoría de estudios han evaluado este efecto in vitro. La relevancia clínica es dudosa.

3. pH y temperatura.

El atracurio y el cisatracurio se degradan principalmente por la vía de Hofmann. Como se explicó anteriormente se trata de una degradación espontánea dependiente de pH y temperatura. A menor pH y menor temperatura más lenta es la degradación⁶³. En cualquier caso la hipotermia sistémica o local prolonga el efecto de los BNM y disminuye por sí misma la fuerza muscular, especialmente cuando baja por debajo de los $35,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ⁸⁶. Como

no se puede medir la temperatura del músculo se estima que 35°C corresponden con 32°C cutáneos por lo que se recomienda mantener esta temperatura sobre el músculo monitorizado ⁶⁴.

E. Medición de la masa muscular

En la sección anterior se han descrito los factores que alteran el efecto de los BNM. Entre ellos se ha citado la obesidad pero no la proporción de masa muscular, un factor del que no hay referencias en la literatura. Probablemente la ausencia de estudios al respecto se deba a las dificultades técnicas que implica. El método de referencia en la actualidad para cuantificar la masa muscular es la resonancia magnética ⁸⁷. El siguiente método que más se ajusta a la resonancia es la bioimpedancia. Ambas son herramientas útiles en investigación. La segunda es clínicamente útil cuando sólo se requiere evaluar unos pocos pacientes. Sin embargo, ninguna de ellas son asumibles en la práctica anestésica diaria. En este sentido sí sería útil un método antropométrico sencillo análogo al que permite el cálculo del peso ideal o del índice de la masa corporal (IMC).

El estudio de Lee ⁸⁸ satisface en parte esta necesidad pues propone un método de cálculo basado en datos antropométricos. Tiene como principal defecto, no obstante, que requiere realizar mediciones precisas para asegurar un resultado fiable. Además, entre ellas están las de varios pliegues cutáneos lo que a su vez requiere un instrumento preciso. Aunque todo ello consuma tiempo y recursos, globalmente es un método que puede aplicarse mejor en la práctica en comparación con la resonancia magnética o la bioimpedancia.

Los autores de ese estudio se basan en el concepto de que la mayor parte de la masa muscular está concentrada en las extremidades. Construyen entonces un cubo “virtual” cuya base sería la suma de las áreas de brazo, muslo y pierna y cuya altura sería la del paciente (figura 27).

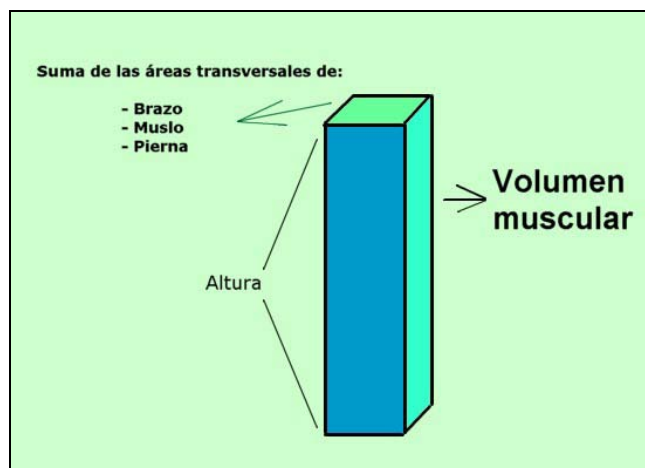


Figura 27. Estimación del “volumen” muscular según el estudio de Lee ⁸⁸.

Este volumen (litros) se transforma en peso (kg) al modificar los coeficientes que multiplican las variables asumiendo una densidad constante del músculo esquelético ($1,04 \text{ kg l}^{-1}$).

Para las áreas de las extremidades descarta la ocupada por la piel y la grasa. Por eso se mide primero la circunferencia de brazo, muslo y pierna, después el pliegue cutáneo en cada uno de esos puntos, corrigiendo después la circunferencia en función del pliegue cutáneo (figura 28). Al elevar esa magnitud (lineal) al cuadrado se convierte en un área. Al multiplicar ese área por una altura se convierte en volumen.

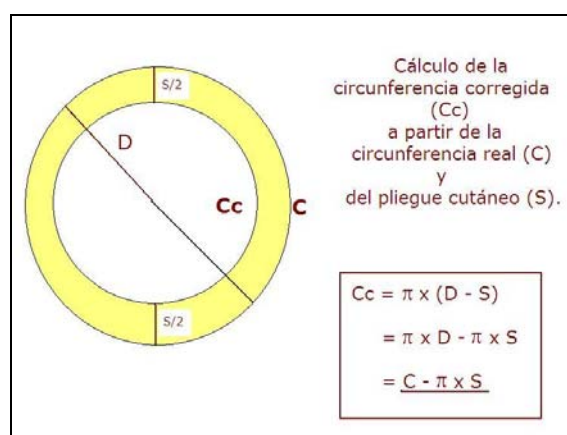


Figura 28. Representación del corte transversal de una extremidad. Forma de corregir la circunferencia en función del espesor del tejido adiposo. Explicación en la figura y en el texto.

Al realizar un análisis de regresión incorporando otras variables como el sexo, la edad y la raza se obtiene finalmente la correspondiente ecuación de regresión:

$$\text{Masa muscular} = \text{Altura} \times (0,00744 \times \text{CAG}^2 + 0,00088 \times \text{CTG}^2 + 0,00441 \times \text{CCG}^2) + 2,4 \times \text{sexo} - 0,048 \times \text{edad} + \text{raza} + 7,8$$

Figura 29. Ecuación de regresión para el cálculo de la masa muscular. Explicación de las variables en el texto. Adaptado del estudio de Lee.

Con la parte de la fórmula que aparece en letra *cursiva* se elabora el “cubo virtual”: producto de la altura por el área transversal de las extremidades. CAG (del inglés *corrected arm girth*), CTG (*corrected thigh girth*) y CCG (*corrected calf girth*) son las circunferencias corregidas del brazo, el muslo y la pierna, respectivamente expresadas en centímetros.

En esta ecuación la altura se expresa en metros y la edad en años. Para el sexo y la raza se asignan los valores descritos por los autores (tabla 6):

		Valor
Sexo	Hombre	1
	Mujer	0
Raza	Asiático	-2
	Afroamericano	-1,1
	Blanco o hispano	0

Tabla 6. Valores de sexo y raza en la ecuación de regresión para el cálculo de la masa muscular. Explicación en el texto.

Justificación y Objetivos

Justificación

El grado de parálisis inducido por una dosis de un BNM ajustada al peso del paciente es variable. Dicha variabilidad está determinada por numerosos factores algunos de los cuales están plenamente identificados.

No existe referencia alguna en la literatura que evalúe la relevancia de la proporción de la masa muscular en la acción de los bloqueantes neuromusculares.

Objetivos

- **Principal.** Evaluar si la proporción de masa muscular de un paciente influye en el bloqueo neuromuscular inducido por una dosis de intubación de bromuro de rocuronio en el músculo *Adductor pollicis*.
- **Secundarios.**
 1. Evaluar la influencia de otros factores en la evolución de dicho bloqueo: raza, sexo, edad, índice de masa corporal y la duración de la cirugía.
 2. Evaluar si la relevancia de esos factores difiere entre dos músculos monitorizados simultáneamente: *Adductor pollicis* y *Corrugator supercilii*.
 3. Estudiar la curva de aprendizaje de la técnica de monitorización.

Pacientes y métodos

Pacientes y métodos.

Se trata de un estudio prospectivo y descriptivo llevado a cabo en pacientes sucesivos que han requerido anestesia general con bloqueo neuromuscular para cirugías programadas desde junio de 2005 hasta junio de 2007 en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. El proyecto fue presentado a la Comisión de Investigación para su conocimiento y aprobación. Al ser un estudio descriptivo no se consideró necesario solicitar el consentimiento informado a los pacientes porque la monitorización del bloqueo neuromuscular se considera de uso discrecional por la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación⁸⁹. Además apenas se alteró el curso normal de las intervenciones quirúrgicas de los pacientes.

En la medida de lo posible la metodología de este trabajo se ha adaptado a las guías de buena práctica clínica para estudios farmacodinámicos con bloqueantes neuromusculares de 1996 (GCRP) ⁶⁴. Se hará una mención explícita en aquellos aspectos metodológicos que difieran de lo recomendado en estas guías. Los puntos más significativos son:

1. **Pacientes:** edad comprendida entre 18 y 65 años con un peso dentro del intervalo *peso ideal* \pm 20%. Ausencia de insuficiencia hepática o renal avanzadas (las GCRP no las definen). En nuestro caso el límite de edad superior ha sido 85 años porque la fórmula utilizada para el cálculo de la proporción de la masa muscular está validada hasta esa edad ⁸⁸. Por el mismo motivo no se ha tomado el límite de peso propuesto por las guías sino que se han incluido pacientes con un índice de masa corporal hasta 30 kg m⁻², valor máximo válido para la fórmula utilizada en el cálculo de la masa muscular. Una revisión reciente de las GCRP sí utiliza el IMC ⁹⁰.
2. **Método de monitorización del bloqueo neuromuscular:** la mecanomiografía es el método de elección pero son aceptables la aceleromiografía y la electromiografía.

3. **Músculo monitorizado.** Recomienda preferentemente la monitorización del nervio cubital y músculo *Adductor pollicis*. Más adelante se explica por qué en algunos pacientes también se ha monitorizado el músculo *Corrugator supercilii*.
4. **Patrón de estimulación.** Las guías recomiendan una estimulación continua inicial hasta obtener una respuesta estable, después calibrar el monitor e iniciar la estimulación con series de cuatro estímulos a 0,5 Hz (TOF, ver *Monitorización* en la *Introducción*). Acepta también el empleo de estímulos únicos (ST) a 0,1 Hz. En este estudio se han utilizado el modo ST a 0,1Hz en la inducción y TOF durante el resto de la cirugía en los dos músculos monitorizados. Los detalles de la calibración de los monitores se describen más adelante.
5. **Normalización de las medidas.** Las guías recomiendan excluir aquellos casos en que las respuestas finales difieran en más de un 20% respecto a la respuesta control inicial. En los casos válidos se debe normalizar al valor final, es decir, que si las repuestas finales son un 85% respecto al control inicial se debe asumir ese 85% como 100% y multiplicar por el factor de corrección correspondiente todos los valores obtenidos. Más adelante se describe en profundidad cómo se realiza este proceso.

A. Criterios de inclusión

- Pacientes con una clasificación del estado físico ASA I y II con edad comprendida entre los 18 y los 85 años.
- Cirugía que requiriera anestesia general con bloqueo neuromuscular y que permitiera al menos la monitorización del *A. pollicis*. También se monitorizó el *C. supercilii* cuando pudo accederse a la frente del paciente.

B. Criterios de exclusión

- Si bien la Sociedad Española de Anestesia y Reanimación considera la monitorización del bloqueo neuromuscular “discrecional”, a juicio del anestesiólogo/a, pudiera ocurrir que el paciente se negara a ser monitorizado.

- Índice de masa corporal superior a $30 \text{ Kg} \cdot \text{m}^{-2}$. Se excluyeron porque el método utilizado para el cálculo de la masa muscular no está validado para personas con IMC superior a $30 \text{ Kg} \cdot \text{m}^{-2}$.
- Enfermedad hepática (estadio de Child diferente a A) o renal avanzada (creatinina plasmática igual o superior a 2 mg dl^{-1}), pues modifican significativamente el metabolismo del bromuro de rocuronio ⁹¹.
- Enfermedad neuromuscular o patología crónica con pérdida de peso superior a 5 Kg en los 3 meses previos a la cirugía.
- Sospecha de estómago lleno o dificultad previsible de intubación orotraqueal. Se consideró que tal dificultad era previsible cuando estaba documentada en procedimientos previos o en la exploración física se detectó un Mallampati III o IV ⁹² o una distancia tiromentoniana inferior a 6 cm ⁹³.
- Alergia conocida o sospechada al bromuro de rocuronio.
- Administración simultánea de fármacos con los que el bromuro de rocuronio pueda tener algún tipo de interacción farmacológica:
 - Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa
 - furosemida
 - aminoglucósidos
 - anestésicos locales
 - antiarrítmicos
 - anticonvulsivantes
 - suplementos de calcio y magnesio.
- Estar realizando un programa de entrenamiento físico para el desarrollo de la masa muscular.

C. Comparación de resultados medidos con instrumentos diferentes.

Parte de este estudio analiza las diferencias del bloqueo inducido en dos músculos diferentes. Para ello son necesarios dos monitores. Aunque ambos se basan en el mismo principio físico (AMG, ver la sección de *monitorización* en la *Introducción*) y tienen un fabricante común son de generaciones y prestaciones diferentes. Por lo tanto parte de las diferencias observadas en los diferentes músculos podrían ser debidas al dispositivo utilizado para medir el grado de bloqueo.

No se ha utilizado el mismo monitor para ambos músculos porque el más adecuado (TOF Watch SX[®], Organon Teknika, Eppelheim, Alemania) requiere un PC para almacenar los datos. Se ha podido asumir la presencia y manejo de un PC en el quirófano pero no de dos cuando se monitorizaron simultáneamente el *A. pollicis* y el *C. supercilii*. Además existía una alternativa razonable: el empleo de un monitor TOF Guard[®] (Organon, Oss, Finlandia) que tiene una tarjeta de memoria cuyos datos se pueden transferir a un PC finalizada la cirugía.

Para asegurar que los datos recogidos por ambos monitores fuesen comparables se estudiaron dos casos antes de iniciar el estudio. Los pacientes fueron anestesiados como se indica en la siguiente sección y el músculo *A. pollicis* monitorizado con el dispositivo TOF Guard[®]. Gracias a que los cables que estimulan y el transductor de aceleración se pueden acoplar también a un TOF Watch[®], durante la recuperación se hicieron medidas manteniendo el cableado pero alternando ambos monitores. En el monitor TOF Watch[®] se programó manualmente la intensidad de estimulación y la ganancia del transductor piezoeléctrico utilizando los valores con los que se calibró inicialmente el TOF Guard[®]. De esta manera se realizaron medidas periódicas de la recuperación, obteniendo pares de datos casi simultáneos cuyo análisis se expondrá en la sección *Resultados* mediante un diagrama de Bland-Altman ⁹⁴.

D. Periodo preoperatorio.

Los pacientes programados para cirugías donde fuera factible la monitorización de al menos el *A. pollicis* fueron evaluados el día anterior a la cirugía (o la misma mañana si fueron ingresados la tarde del día anterior). Se informó al paciente del propósito de la visita, se comprobó la compatibilidad con los criterios de inclusión y exclusión y se recogieron las variables descritas a continuación. Para cada caso se creó un registro informático en una hoja de cálculo del programa MS-Excel (Microsoft® Excel 2003) análogo al cuaderno e recogida de datos (anexo II):

- **Número de caso.** Número correlativo asignado a cada caso.
- **Número de historia clínica.** Se recogió por si fuera necesario consultar la historia del paciente durante el análisis.
- **Fecha.** Fecha en que se recogió el caso.
- **Sexo.** 0 para mujer, 1 para varón.
- **Raza.** 0=Blanco o hispano; -2=asiático; 1,1="afroamericano". Se utilizan estos valores porque son los coeficientes con los que se introduce la raza en la ecuación de regresión utilizada para el cálculo de la masa muscular⁸⁸. Se asume que "afroamericano" es el término utilizado en ese estudio para describir la raza negra y que "hispano" describe a los pacientes centro y sudamericanos.
- **Edad.** Edad en años.
- **ASA.** Clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiology (ASA)⁹⁵. Se clasifica de I-VI, donde:
 - I es el enfermo sin patología alguna.
 - II enfermo con patología sistémica leve (*mild systemic disease*, en el inglés original).
 - III enfermo con patología sistémica grave (*severe systemic disease*).
 - IV enfermo con patología sistémica grave que es una amenaza constante para la vida.
 - V paciente moribundo cuya supervivencia no es esperable sin la cirugía.

- VI paciente en muerte encefálica cuyos órganos se van a extraer para donación.
- **Peso.** Peso en kilogramos. Esta medida se toma de forma habitual en la evaluación preanestésica redondeando a los 0,1 Kg más cercanos.
- **Altura.** Altura medida en metros. También se mide sistemáticamente en todos los enfermos en la consulta preanestésica. Se redondea a los 0,01 m más cercanos.
- **Índice de masa corporal (IMC).** Su fórmula es $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m)}^2$ y su uso como criterio de exclusión se ha descrito previamente.
- **Causa de la exclusión.** Con los datos recogidos hasta este punto (excepto el punto 9 de la siguiente lista) y con la información de la historia clínica era posible decidir si el enfermo debía ser excluido del estudio.
 1. El paciente no consiente
 2. Peso fuera del límite.
 3. Insuficiencia hepática o renal.
 4. Pérdida de peso reciente por enfermedad crónica.
 5. Dificultad de intubación prevista o estómago lleno.
 6. Alergia al bromuro de rocuronio
 7. Administración simultánea de fármacos que interfieren con el bromuro de rocuronio.
 8. Paciente que realiza un programa de aumento de la masa muscular.
 9. Tras recoger el caso se estima que técnicamente la medición del bloqueo no es fiable. Necesidad de interrumpir la monitorización durante el procedimiento.

Si se decidía incluir al paciente se recogían las siguientes variables:

- **Cirugía.** Cirugía para la que se anestesia al paciente.
- **Circunferencia del brazo.** Circunferencia del brazo medida en centímetros (precisión de 0,1 cm) con una cinta métrica. La forma de medir esta y las siguientes seis variables se describe más adelante en *Cálculo de la masa muscular*.
- **Circunferencia del muslo.**
- **Circunferencia de la pierna.**
- **Pliegue cutáneo del brazo .** Espesor del pliegue tricipital medido en milímetros (precisión de 0,2 mm).

- **Pliegue cutáneo del muslo.**
- **Pliegue cutáneo de la pierna.**
- **Masa muscular (MM).** En kilogramos. El método para calcularla se describe más adelante.
- **Proporción de la masa muscular (MM%).** Proporción de la masa muscular respecto al peso total: $MM\% = (MM/\text{peso}) \times 100$.
- **Dosis de inducción (DsI).** Dosis de bromuro de rocuronio indicada para ayudar a la intubación traqueal. $DsI \text{ (mg)} = 0,6 \times \text{peso (Kg)}$. Equivale a dos veces la DE95 descrita para este fármaco³⁷.

D.1. Cálculo de la masa muscular.

Para el cálculo de la masa muscular se ha empleado la fórmula de Lee⁸⁸. Aunque se explicó con detalle en la *Introducción* se describe de forma resumida a continuación para mayor claridad.

$$MM = \text{Altura} \times (0,00744 \times CAG^2 + 0,00088 \times CTG^2 + 0,00441 \times CCG^2) + 2,4 \times \text{sexo} - 0,048 \times \text{edad} + \text{raza} + 7,8$$

CAG, **CTG** y **CCG** son, respectivamente, las circunferencias corregidas en función del pliegue cutáneo del brazo, del muslo y de la pierna. Se corrigen para descartar el volumen de la piel y de la grasa subcutánea. Al elevarlas al cuadrado se convierten en una magnitud análoga a un área. Al multiplicar este área por la **altura** se obtiene otra magnitud: un volumen. Los coeficientes que aparecen en la fórmula permiten introducir en la ecuación el **sexo**, la **raza** y la **edad**. También están ajustados para, asumiendo una densidad constante de la masa muscular ($1,04 \text{ Kg l}^{-1}$), expresar el resultado final en kilogramos en vez de en una unidad de volumen.

Este método requiere, por lo tanto, la medición de la circunferencia y del pliegue cutáneo en el brazo, el muslo y en la pierna. Dichas circunferencias se miden en centímetros con una cinta métrica estándar, lo que permite una precisión de 0,1 cm. Para la medición del pliegue cutáneo se ha empleado un

plicómetro o calibre Harpenden® (Harpenden caliper. British Indicators Ltd, St Albans. United Kingdom, figura 30).



Figura 30. Plicómetro Harpenden. Imagen tomada de www.topendsports.com.

Se ha utilizado este instrumento por su precisión (0,2 mm) y porque la presión que ejerce es la descrita en el manual de referencia para la estandarización antropométrica de Lohman⁹⁶. Además es el utilizado en el estudio de Lee⁸⁸. La siguiente tabla muestra cómo se midieron pliegues y circunferencias.

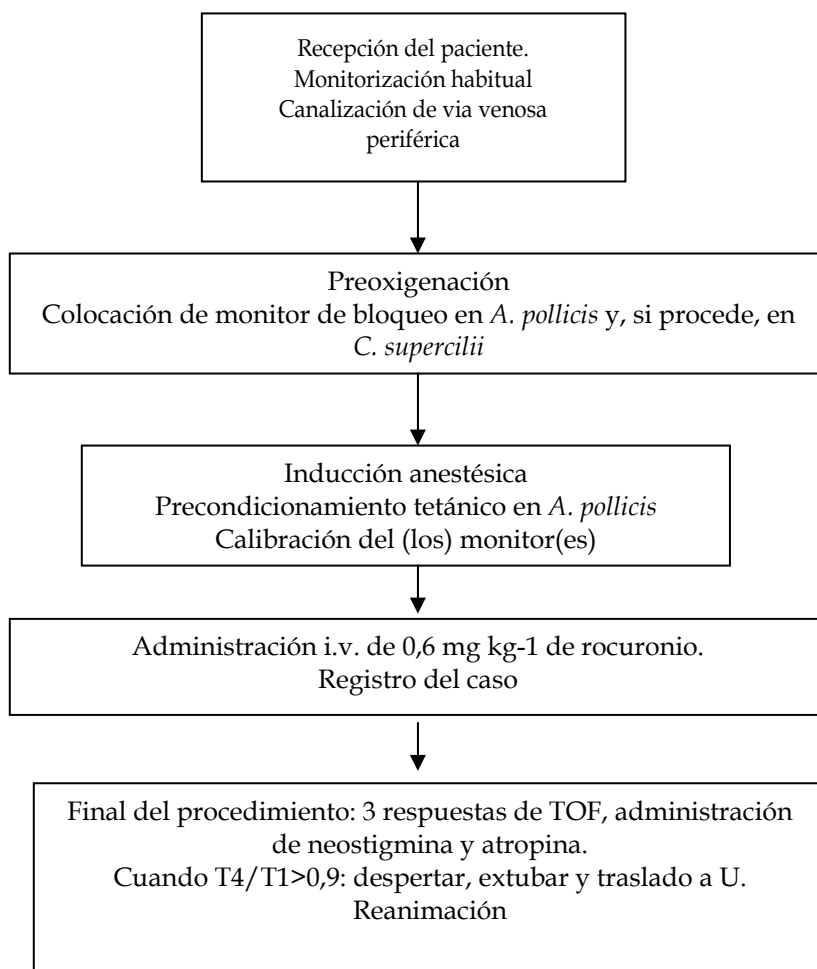
	Pliegue cutáneo	Circunferencia
Brazo	En la línea media posterior, sobre el tríceps, en el punto medio entre el extremo lateral del acromion y el borde inferior del olécranon	Medida sobre el punto medio descrito para la medida del pliegue cutáneo.
Muslo	En la línea media anterior, sobre el cuádriceps, en el punto medio entre el pliegue inguinal y el borde superior de la rótula.	Se mide sobre el punto medio descrito para el pliegue cutáneo.
Pierna	Se mide en la cara medial o interna de la pierna a la misma altura que la circunferencia.	Se mide en el punto de máxima circunferencia de la pierna.

Tabla 7. Puntos de medición de las circunferencias de extremidades y pliegues cutáneos.

Cada una de estas mediciones se repitió tres veces y se anotó la media aritmética de las tres medidas. La masa muscular así calculada se transformó en tanto por ciento del peso corporal total para el análisis posterior.

E. Procedimientos intraoperatorios

El siguiente cronograma resume los procedimientos llevados a cabo cuando el paciente llegaba al quirófano:



Cuando el paciente llegaba al quirófano se procedía de la forma habitual (criterios para la monitorización básica intraoperatoria de la SEDAR ⁸⁹): verificación del informe preanestésico, monitorización (saturación periférica de oxígeno, electrocardiograma y presión arterial no invasiva) y canalización de una vía periférica. Los pacientes se premedicaban dos horas antes de ser trasladados al área quirúrgica con bromacepam (1,5 mg, vía oral). En el quirófano se administraban atropina (7-10 µg Kg⁻¹) y midazolam (20-30 µg Kg⁻¹).



Figura 31. Aceleromiógrafos utilizados en este estudio: TOF Guard[®] (izquierda) y TOF Watch[®] (derecha). Imagen de elaboración propia.

Se colocaba entonces un aceleromiógrafo en el conjunto nervio cubital- músculo *A. pollicis* (TOF Guard[®]) y, si la cabeza quedaba libre también en el nervio facial- músculo *C. supercilii* (TOF Watch SX[®]). Sus fotografías aparecen en la figura 31.

La figura 32 muestra la colocación de los electrodos y los transductores de aceleración así como el dispositivo utilizado en el caso del *A. pollicis* para inmovilizar la mano (Arm Board[®], Organon Teknika, Eppelheim, Alemania). Este dispositivo permite acoplar al pulgar una pequeña precarga de 200 g que hace retroceder el pulgar a la misma posición tras cada estimulación.

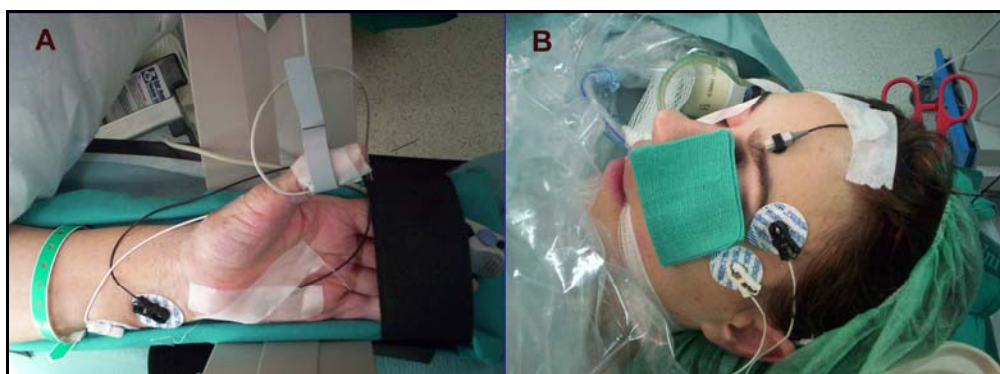


Figura 32. Colocación de los electrodos en el n. cubital (A) y en el n. facial (B). En A la mano está colocada sobre el soporte ArmBoard[®]. El transductor de aceleración está oculto por esparadrapo en el pulgar. En B se observa cómo el transductor de aceleración está rotado 90°, perpendicular al vector de aceleración teórico durante la contracción del *C. supercilii*. Aunque en ambos el AMG es un TOF

Watch® la colocación del TOF Guard® en el pulgar es idéntica a la que se ilustra en A. Esta imagen está elaborada a partir de las figuras 22 y 24.

Para ambos nervios la piel se preparaba frotando con una gasa impregnada en alcohol para retirar parte de la capa córnea y la grasa más superficial y así disminuir la impedancia cutánea. Sobre esa piel se colocaban dos electrodos de electrocardiograma pediátricos. En el caso del nervio cubital el área central de los electrodos distaban entre sí 3-6 cm y estaban colocados uno a cada lado del trayecto estimado del nervio (figura 32-A o 22).

En el caso de la rama del nervio facial que inerva el *C. supercilii* los electrodos se colocaban siguiendo el trayecto estimado de esa rama del nervio facial, quedando aproximadamente uno sobre el arco cigomático y otro sobre el borde lateral del arco superciliar del lado a estimular (figura 32-B o 24).

Cada monitor dispone de un termómetro cutáneo. Dado que la fuerza de la contracción muscular disminuye significativamente cuando la temperatura cutánea sobre el músculo es inferior a 32°C las GCRP⁶⁴ recomiendan mantener una temperatura cutánea por encima de los 32°C.

Tras preoxigenar al paciente la inducción se llevaba a cabo administrando propofol (2-3 mg Kg⁻¹ en bolo seguido de una infusión continua de 100 µg kg⁻¹ min⁻¹) y fentanilo (3 µg kg⁻¹). Una vez que el paciente perdía el reflejo palpebral se calibraban ambos monitores.

E.1. Calibración de los monitores.

En el caso del *A. pollicis* se administraba inicialmente un estímulo tetánico de 50 Hz y 5 segundos de duración para evitar el fenómeno de escalera⁹⁷. Este fenómeno consiste en la facilitación de la transmisión neuromuscular con la estimulación repetida por lo que, cuando se realizan estudios farmacodinámicos con BNM, es necesario esperar a una estabilización de la respuesta antes de calibrar el dispositivo (figura 33).

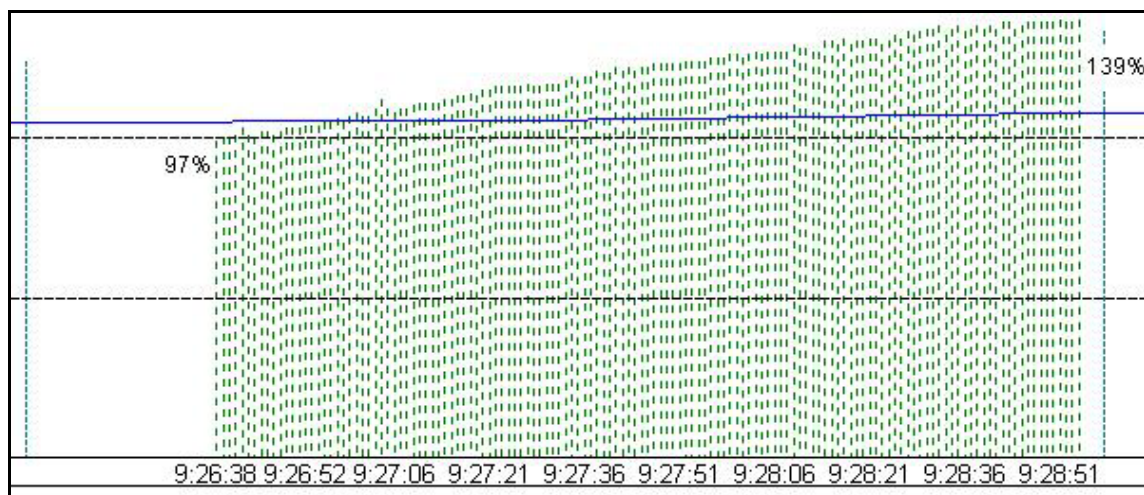


Figura 33. Fenómeno de escalera. Registro aceleromiográfico del *A. pollicis* en un paciente anestesiado sin bloqueo neuromuscular. Se observa un incremento en la intensidad de la respuesta de casi el 40% con la estimulación repetida. Imagen de elaboración propia.

Tal estabilización puede tardar en alcanzarse más de 10 minutos lo que en condiciones normales prolonga innecesariamente el intervalo de tiempo entre la inducción de la hipnosis y la administración del bloqueante y por lo tanto, la intubación traqueal y el inicio de la cirugía. Ese tiempo puede reducirse significativamente realizando un estímulo tetánico de 5 segundos a 50 Hz⁹⁷ lo que posteriormente se ha llamado en la literatura maniobra de preconditionamiento tetánico.

Después se realizaba una calibración automática en modo II. Esta función hace que el propio dispositivo ajuste la *intensidad* de la estimulación a un nivel supramáximo (para que todas las fibras nerviosas sean despolarizadas) y la *ganancia* del transductor piezoeléctrico (amplificación de la señal) para que la respuesta control, sin bloqueo neuromuscular, sea del 100%.

Cuando pudo monitorizarse el *C. supercilii* se procedía de forma diferente: primero se calibraba el monitor del *A. pollicis* como se ha descrito en los párrafos anteriores. Después, ya en el monitor del *C. supercilii*, se ajustaba manualmente la intensidad de estimulación a 30 mA (intensidades mayores pueden estimular el músculo directamente⁹⁸) y se empezaba a estimular a 0,1 Hz. Entonces se ajustaba la sensibilidad del transductor piezoeléctrico manualmente para que la contracción inducida en ausencia de bloqueo

neuromuscular apareciese en la pantalla del monitor como 80-100%. No se utilizaba la calibración automática porque dado el escaso rango de movimiento del *C. supercilii*, con frecuencia el monitor TOF Watch no detectaba tal movimiento y respondía con un mensaje de error. No se realizaba una maniobra de preconditionamiento tetánico porque en este músculo no se ha descrito el fenómeno en escalera ⁹⁹ (figura 34).

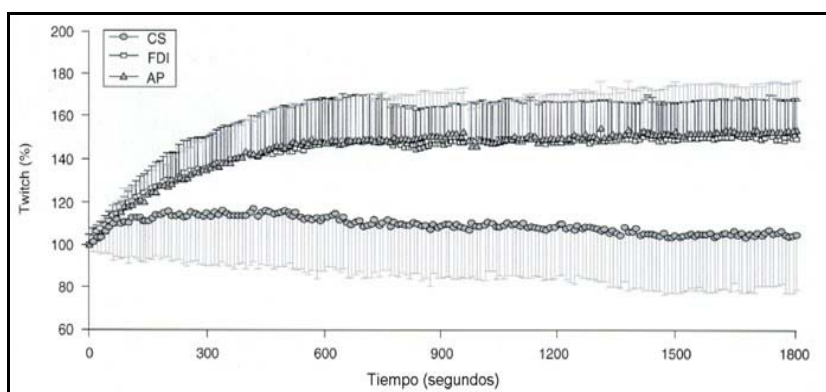


Figura 34. Fenómeno de escalera: músculo *A. pollicis* (AP), primer interóseo dorsal (FDI) y *C. supercilii* (CS). Se observa un aumento de la contracción (Twitch %) con la estimulación repetida en AP y FDI en casi el 50% de la contracción original. En CS apenas es visible este fenómeno. Tomado de Deschamps (referencia 99).

E.2. Monitorización del bloqueo

Después de calibrar los dispositivos (o al menos “el dispositivo” si sólo se monitorizaba el *A. pollicis*) se iniciaba la estimulación a 0,1 Hz (un estímulo único cada 10 segundos) a la vez que se registraba la respuesta. En el caso del *A. pollicis* el registro obtenido por el monitor TOF Guard® se almacenaba en una tarjeta de memoria cuyo contenido, más tarde, se transfería a un PC y se visualizaba mediante un “software” específico (TOF Guard Serial Card Reader®, versión 1.1. Organon Teknika, 1998). En el caso del *C. supercilii* (monitor TOF Watch SX®) los datos se transmitían mediante un cable de fibra óptica a un PC portátil gestionado por el “software” TOF Watch SX-Monitor® (Versión 1.1 INT. Organon, 2000).

La dosis de inducción de rocuronio ($0,6 \text{ mg kg}^{-1}$) se administraba en 5 segundos por la vía venosa en donde la solución hidroelectrolítica administrada

(CINa 0,9%) circulaba libremente, como recomiendan las GCRP de 1996⁶⁴. La laringoscopia y la intubación traqueal se llevaban a cabo cuando la intensidad de la contracción en el *A. pollicis* había disminuido al máximo (habitualmente a 0%). Se iniciaba entonces la estimulación en modo tren de cuatro.

Durante la cirugía no se administraba ninguna dosis adicional de rocuronio hasta que la intensidad de la respuesta al primer estímulo del TOF alcanzaba el 25% del control en el *A. pollicis*. Se esperaba hasta este momento porque el tiempo transcurrido desde la administración hasta esta recuperación parcial define aproximadamente la duración de una dosis única de un bloqueante neuromuscular¹³ (la Duración 25% exacta no puede calcularse hasta que el procedimiento concluye, como se explicará más adelante).

Posteriormente se iniciaba la infusión de una solución de rocuronio al 0,1%. El ritmo de infusión era modificado para mantener una profundidad del bloqueo adecuada a la cirugía, habitualmente una respuesta al TOF en el *A. pollicis*. Cuando se preveía que la cirugía estaba a punto de concluir se permitía la recuperación espontánea del bloqueo hasta obtener al menos 3 respuestas al TOF en el *A. pollicis*. En ese momento se revertía el bloqueo neuromuscular administrando neostigmina 40 $\mu\text{g kg}^{-1}$ y atropina 20 $\mu\text{g kg}^{-1}$. La retirada de los hipnóticos se hacía de tal forma que el paciente pudiera ser extubado tras haber alcanzado un cociente T4/T1 (o TOF ratio) superior a 0,9 en el *A. pollicis*.

E.3. Normalización

Con frecuencia al finalizar el caso la intensidad de la contracción inducida por los monitores no es igual al control inicial. Esto se debe a pequeñas modificaciones en la posición de la mano durante la cirugía, a una contracción más eficaz o a cambios locales de la temperatura muscular. Por eso las GCRP de 1996 recomiendan “normalizar” todos los valores obtenidos en función de la intensidad final de la contracción⁶⁴.

Por ejemplo, si al final del procedimiento, cuando el cociente T4/T1 supera el 0,9 la primera respuesta del TOF indica 84%, se debe multiplicar ese valor por un número tal que se convierta en 100%. Así, $100/84=1,19$: todos los

valores medidos por el monitor se deben multiplicar por 1,19** ya que los intervalos de tiempo expresados en las variables farmacodinámicas hacen referencia a la recuperación en tanto por ciento no del control sino del valor estable final.

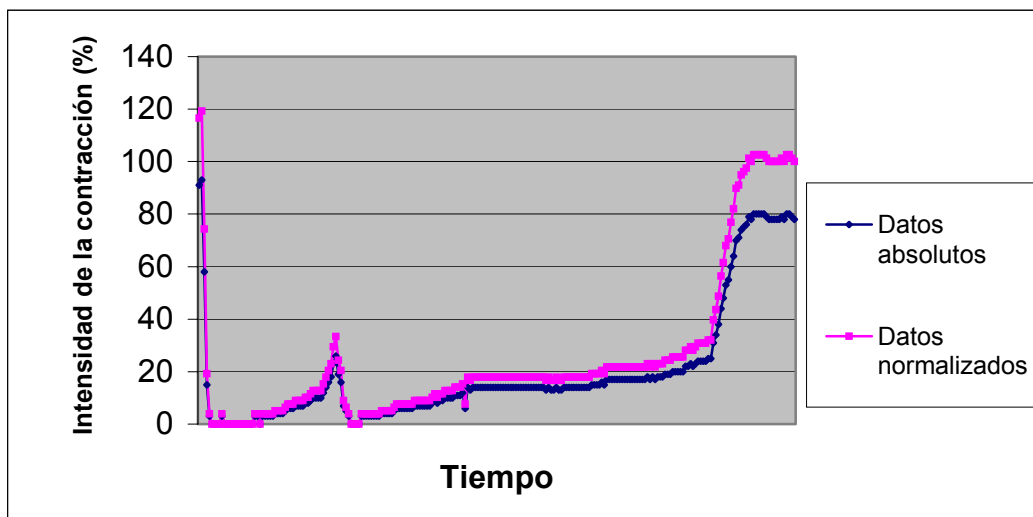


Figura 35. Representación continua del T1, tanto los registrados durante un caso como los normalizados. Imagen de elaboración propia.

En la figura 35 se representan tanto los datos obtenidos durante la cirugía como los normalizados mediante la aplicación MS-Excel (Microsoft® Excel 2003). Se observa así que, por ejemplo, la recuperación inicial hasta el 25% (Duración 25%) es más corta cuando se normalizan los datos que lo que se observó durante la cirugía. Esto tiene escasa relevancia clínica pero es imprescindible para el cálculo preciso de variables farmacodinámicas.

** Sólo los valores absolutos: estímulos únicos y los primeros componentes del TOF, es decir, los T1. Los T4/T1 o TOF ratios no se normalizan porque son valores relativos.

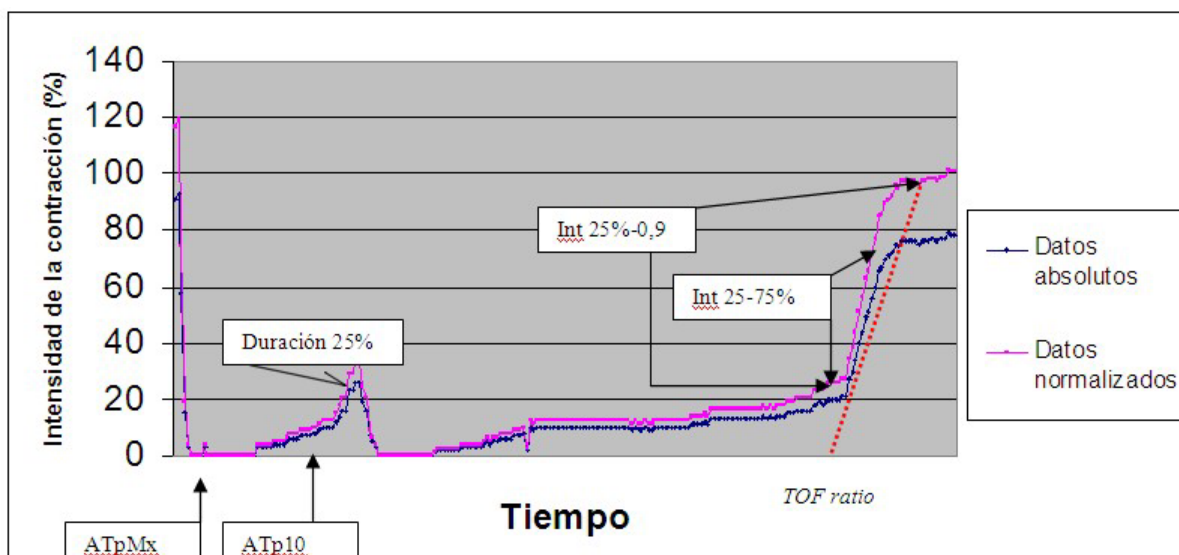


Figura 36. Variables farmacodinámicas medidas en el *A. pollicis*. Nótese que se miden a partir de los datos normalizados. ATpMx y ATp10 son el tiempo hasta el efecto máximo y hasta la recuperación del 10%, respectivamente. Int 25%-75% es el intervalo de recuperación desde el 25% hasta el 75%. Int 25%-0,9 es lo mismo pero hasta un T4/T1 o TOF ratio del 90%. Imagen de elaboración propia.

Después de realizada la normalización se analizaba la gráfica obtenida y se determinaba el valor de las siguientes variables, resumidas en la figura 36.

- **Tiempo de relajación.** Tiempo total que el enfermo estuvo con bloqueo neuromuscular: desde la administración de la dosis inicial de rocuronio hasta que al final el cociente T4/T1 alcanzó 0,9.
- En el *A. pollicis*:
 - **Tiempo hasta el efecto máximo.** Intervalo de tiempo transcurrido desde la administración de la dosis inicial de rocuronio hasta que se registró la mayor depresión de la contracción en el *A. pollicis*.
 - **Duración 10%.** Intervalo de tiempo desde la dosis de inducción hasta que el T1 (primera respuesta del tren de cuatro) fue igual o superior al 10% normalizado, en el *A. pollicis*.
 - **Duración 25%.** Igual al punto anterior pero alcanzando el 25% normalizado, en el músculo *A. pollicis*.

- **Intervalo 25-75%.** Intervalo de recuperación medido al final del procedimiento, transcurrido desde que el T1 fuera el 25% normalizado hasta que alcanzase el 75%, en el *A. pollicis*.
- **Intervalo 25-0,9.** Es igual que el punto anterior pero medido no hasta que la recuperación del T1 sea del 75% sino hasta que el cociente T4/T1 sea igual o superior a 0,9.
- En el *C. supercilii*:
 - **Tiempo hasta el efecto máximo.** Intervalo de tiempo transcurrido desde la administración de la dosis inicial de rocuronio hasta registrar la mayor depresión de la contracción en el músculo *C. supercilii*.
 - **Duración 10%.** Intervalo de tiempo desde la dosis de inducción hasta que se observe una recuperación del T1 igual al 10% normalizado, en el *C. supercilii*.
 - **Duración 25%.** Igual al punto previo pero alcanzando el 25% normalizado.
 - **Altura del T1 normalizada** (en el *C. supercilii*) en que se **administra la dosis de reversión** del bloqueo neuromuscular (cuando aparecen 3 respuestas del TOF en el *A. pollicis*).
 - **Tiempo desde que se administró la dosis de reversión** del bloqueo hasta que se alcanzó un cociente T4/T1 en el *C. supercilii* igual o superior al 90%.

F. Evaluación de los resultados.

En primer lugar se realizó un análisis de Bland-Altman⁹⁴ para evaluar si los datos obtenidos de los monitores TOF Guard® y TOF Watch SX® eran comparables.

En segundo lugar se evaluaron los casos excluidos prestando especial atención a aquellos que lo fueron por causas relacionadas con la técnica de

monitorización del bloqueo neuromuscular. Para esto se empleó el método de las sumas acumuladas (CuSum)^{100,101} como modelo de curva de aprendizaje. El siguiente apartado describe este método más detalladamente.

F.1. Método de la suma acumulada (CuSum) para la evaluación del aprendizaje de una técnica.

Este método se basa en el establecimiento de un *error aceptable* y de un *error no aceptable*. El valor de estas variables se elige en función del contexto donde se realiza el análisis. En nuestro caso se asumió arbitrariamente un error aceptable de 0,1 (1 fallo de cada 10 casos) y uno no aceptable de 0,2 (2 casos de cada 10). A partir de estos valores se calcula otra variable s que restará cuando haya un éxito y sumará $1-s$ cuando haya un fracaso. La figura 37 muestra un ejemplo donde se aplica este método de análisis.

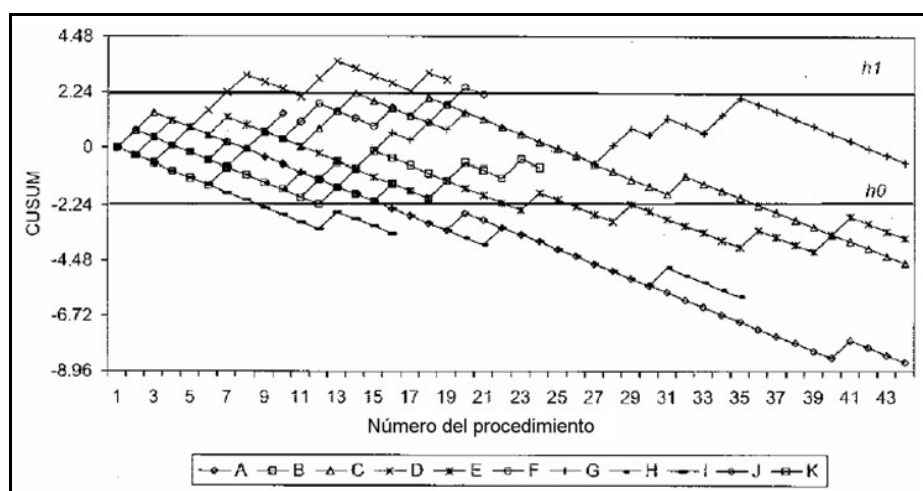


Figura 37. Método de las sumas acumuladas para la evaluación del aprendizaje de la colocación de catéteres epidurales por 9 anestesiólogos en formación (A-K). Explicación en el texto. Tomado de Naik¹⁰⁰.

El valor inicial de la suma acumulada es 0. Al acumular éxitos la suma acumulada tiende a valores negativos mientras que los fracasos llevan la suma acumulada a valores positivos. Con los valores del error aceptable y no aceptable y otros análogos a los errores alfa y beta utilizados en el análisis estadístico se definen dos límites de decisión: h_0 y h_1 . Alcanzar h_0 implicaría

un aprendizaje correcto de la técnica y permitiría ser menos tolerante con los errores (por ejemplo reducir el error aceptable a 1 de cada 50 casos o 0,05).

Alcanzar la otra banda de decisión, $h1$, implicaría que se cometen demasiados errores, haciendo necesario revisar la manera en que se enseña o practica la técnica evaluada. En el ejemplo mostrado, al alcanzar la banda $h1$ los residentes D y F acumulan un número de errores significativamente excesivos desde el punto de vista estadístico. Por el contrario, los residentes A y E superan la banda de decisión $h0$, lo que permite asumir que han aprendido la técnica. Por otro lado, B y G no hacen el número suficiente de casos como para decidir si han “aprendido” o necesitan revisar su aprendizaje. La tabla 8 enumera las variables utilizadas para el cálculo de la suma y los valores de aquellas que se adjudican arbitrariamente.

	Fórmula	Valor
Error aceptable ($p0$)		0,1
Error no aceptable ($p1$)		0,2
Error alfa		0,1
Error beta		0,1
Banda de decisión $h0$	" $-b/(P+Q)$ "	-2,710
Banda de decisión $h1$	" $a/(P+Q)$ "	2,710
Éxito resta s. $s=$	$Q/(P+Q)$	0,145
Fallo suma ($1-s$)		0,855
$a=$	$\text{Ln}[(1-\text{beta})/\text{alfa}]$	2,197
$b=$	$\text{Ln}[(1-\text{alfa})/\text{beta}]$	2,197
$P=$	$\text{Ln}(p1/p0)$	0,693
$Q=$	$\text{Ln}[(1-p0)/(1-p1)]$	0,118

Tabla 8. Valores utilizados en la construcción de la curva de aprendizaje mediante el método de las sumas acumuladas (CuSum). Las primeras cuatro variables se asignan de forma arbitraria. El resto son calculadas.

F.2 Análisis estadístico de los resultados.

En los casos incluidos se calculó la media y desviación estándar de las variables cuantitativas y las proporciones correspondientes en las cualitativas. Después se analizó la dependencia de las variables farmacodinámicas observadas de otras variables independientes como la proporción de masa

muscular, objetivo inicial de este estudio, la edad, el sexo, el índice de masa corporal y la duración del bloqueo neuromuscular. También se analizaron cómo variaron las variables farmacodinámicas en función del músculo monitorizado.

Para el análisis estadístico las pruebas utilizadas han sido el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson y la t de Student. Se utilizó el test binomial para comparar las proporciones de variables dicotómicas (sexo). Cuando la asociación entre variables cuantitativas no fue significativa según la r de Pearson se aplicaron pruebas no paramétricas (τ de Kendall y Rho de Spearman)¹⁰². Cuando se consideró adecuado se calculó también la ecuación de regresión que mejor se ajustó a la asociación observada. Estos análisis se ha realizado con la ayuda de las herramientas incluidas en las aplicaciones informáticas MS-Excel (Microsoft® Excel 2003) y SPSS® 15.0.

Resultados

Resultados

A. Estadística descriptiva

Desde junio de 2005 hasta junio de 2007 se incluyeron inicialmente a 121 pacientes.

A.1. Pacientes excluidos.

93 pacientes (76,85%) fueron excluidos por las causas contempladas en los criterios de exclusión:

1. El paciente rechaza ser monitorizado: ningún paciente (0%)
2. Peso fuera del límite: 39 (41,93%)
3. Insuficiencia renal o hepática: 7 (7,52%)
4. Pérdida de peso reciente: 9 (9,68%)
5. Posibilidad de intubación difícil o de estómago lleno: 12 (12,90%)
6. Alergia al bromuro de rocuronio: ningún paciente (0%)
7. Administración de fármacos que interfieren con el bloqueo neuromuscular: 11 (11,83%)
8. Participación en un programa de entrenamiento físico: 2 (2,15%)
9. Necesidad de interrumpir la monitorización durante el procedimiento o registro valorado como no válido después de ser recogido: 13 (13,97%)

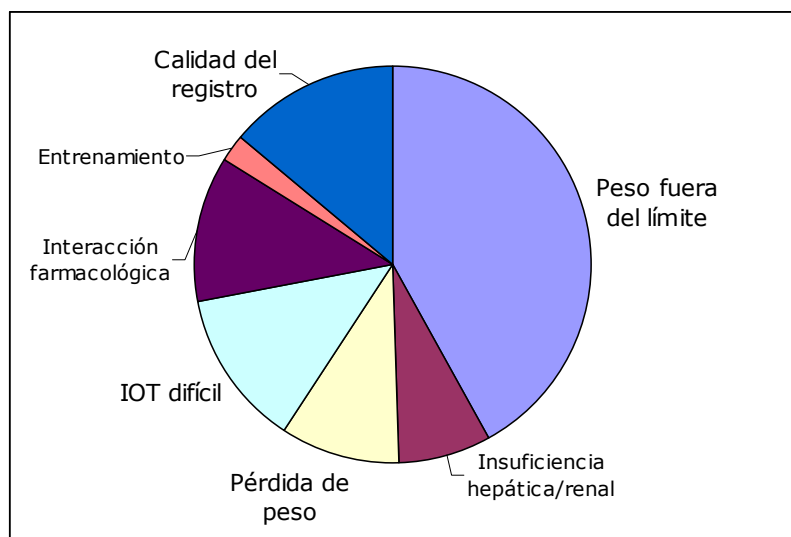


Figura 38. Casos excluidos. Explicación en el texto.

Los casos que fueron rechazados por no considerar fiable el registro obtenido durante el procedimiento o porque la monitorización debió ser

interrumpida fueron analizados de forma independiente. Este análisis se expone con más detalle en el apartado *Aprendizaje de la técnica de monitorización*.

A.2. Pacientes incluidos.

Finalmente se incluyeron 28 pacientes en el estudio, 16 hombres (57,14%) y 12 mujeres (42,86%). La edad media de los pacientes incluidos fue de 50 años con una mediana de 47,5 años y un rango de 20 a 84 años. En 11 de estos 28 casos (39,28%) se monitorizó simultáneamente el músculo *C. supercilii*. En la tabla 9 se presentan estos y otros datos relevantes.

Edad (años)	50 (20,66)
Sexo (Hombres/Mujeres)	16/12 (57,14%/42,85%)
IMC (kg m ⁻²)	25,48 (2,88)
Masa muscular (% del peso)	33,48 (3,23)
Raza	28 blancos (100%)

Tabla 9. Descripción de los pacientes incluidos. Los valores se expresan como media (desviación estándar, DE) excepto en el sexo y en la raza donde se indican las frecuencias absolutas y relativas respectivamente.

El **tipo de cirugía** fue abdominal en 16 casos (57,14%), urológica en 5 (17,85%), plástica en 3 (10,71%), vascular en 2 (7,14%) y otorrinolaringológica en otros 2 casos (7,14%). El **tiempo medio de bloqueo neuromuscular** (desde la administración del bolo inicial hasta alcanzar un cociente T4/T1 de 0,9 al final de la cirugía) fue de 133,41 (DE 70,48) minutos.

Los valores de las **variables farmacodinámicas** medidas en el *A. pollicis* se detallan en la tabla 10.

	<i>Media</i>	<i>DE</i>
Efecto máximo	3,25	1,75
Duración 10%	29,05	11,49
Duración 25%	33,90	14,14
Duración 25-75%	5,40	3,26
Duración 25%-0,9	10,51	3,94

Tabla 10. Variables farmacodinámicas de inicio (efecto máximo) y recuperación del bloqueo neuromuscular inducido en el músculo *A. pollicis*. Los tiempos se expresan en minutos.

En los 11 casos en los que además se monitorizó el *C. supercilii* se midieron las siguientes variables (tabla 11):

	Media	DE
Efecto máximo	3,11	1,44
Duración del 10%	18,16	4,89
Duración del 25%	27,10	9,85
T1 al administrar la dosis de reversión(*)	40,30	11,88
Desde la reversión hasta alcanzar un T4/T1 del 90%	3,85	2,45

Tabla 11. Variables farmacodinámicas medidas en el *C. supercilii*. Los tiempos se expresan en minutos excepto en (*) que representa la altura de la primera respuesta del TOF en este músculo cuando se administró la dosis de reversión del bloqueo neuromuscular (tres respuestas al TOF en el *A. pollicis*).

B. Estadística analítica. Modelos de regresión para la estimación de las variables farmacodinámicas.

Tras aplicar el test binomial no se encontró una diferencia significativa entre las **proporciones de hombres y mujeres** ($p=0,572$). Tampoco se halló una diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos respecto a la edad, duración del bloqueo neuromuscular, IMC, o proporción de la masa muscular tras aplicar la prueba de la *t de Student* (tabla 12).

	Hombres	Mujeres	P
IMC (kg m⁻²)	26,01 (2,31)	24,99 (3,71)	0,75
Proporción de masa muscular (%)	34,30(2,62)	31,72 (4,23)	0,41
Tiempo de relajación (min)	130,21 (58,87)	137,91 (86,21)	0,79
Edad (años)	55(22,08)	42 (16,4)	0,57

Tabla 12. Test *t de Student* aplicado a las diferencias entre hombres y mujeres respecto a las variables IMC, proporción de masa muscular, tiempo de relajación y edad. Formato: media (DE)

Tampoco se encontró una diferencia significativa entre ambos sexos respecto a los valores de las variables farmacodinámicas medidas tanto en el *A. pollicis* (tabla 13) como en los pacientes en los que además se monitorizó el *C. supercilii* (tabla 14).

		N	Media	P
Efecto máximo	Mujeres	12	3,69 (2,08)	0,286
	Hombres	16	2,92 (1,43)	
Duración 10%	Mujeres	12	27,58 (10,21)	0,556
	Hombres	16	30,15 (12,58)	
Duración 25%	Mujeres	12	32,12 (11,24)	0,576
	Hombres	16	35,22 (16,21)	
Duración 25%-75%	Mujeres	12	4,57 (2,73)	0,255
	Hombres	16	6,01 (3,56)	
Duración 25%-TOFr 0,9	Mujeres	12	9,97 (2,15)	0,548
	Hombres	16	10,90 (4,92)	

Tabla 13. Test de la *t de Student* aplicado a la diferencia entre sexos respecto a las variables farmacodinámicas medidas en el *A. pollicis*. Las unidades son minutos.

		N	Media	P
Efecto máximo	Mujeres	5	2,99 (1,53)	0,82
	Hombres	6	3,21 (1,49)	
Duración 10%	Mujeres	3	16,95 (8,04)	0,628
	Hombres	5	18,88 (2,77)	
Duración 25%	Mujeres	5	24,39 (9,23)	0,436
	Hombres	6	29,34 (10,59)	
T1 en el <i>C. supercilii</i> cuando se administró la reversión (*) (%)	Mujeres	5	36,74 (10,72)	0,392
	Hombres	6	43,26 (12,91)	
Duración 25%-TOFr 0,9	Mujeres	5	3,06 (1,07)	0,356
	Hombres	6	4,50 (3,14)	

Tabla 14. Test de la *t de Student* aplicado a la diferencia entre sexos respecto a las variables farmacodinámicas medidas en el *C. supercilii*. Las unidades son minutos excepto en (*).

Para estudiar la correlación entre las variables farmacodinámicas medidas en ambos músculos con la **proporción de masa muscular**, el **IMC**, la **edad** y la **duración del bloqueo** neuromuscular se calculó el *coeficiente de correlación de Pearson* (*r*). En el caso del *A. pollicis* esta correlación fue estadísticamente significativa al estudiar la asociación entre la proporción de masa muscular y la duración 10% ($r=-0,588$) y 25% ($r=-0,499$). Este resultado es relevante pues responde al objetivo principal de este trabajo. Estas dos variables farmacodinámicas también mostraron unos coeficientes de correlación positivos similares con la edad. La tabla 15 muestra con más detalle los coeficientes de correlación entre todas las variables y su grado de significación estadística.

		Efecto máximo	Duración 10%	Duración 25%	Duración 25%-75%	Duración 25% TOFr 0,9
IMC	r	-,368	,208	,130	,342	,149
	p	,054	,288	,511	,075	,449
Edad	r	-,234	,532(**)	,520(**)	,240	,095
	p	,231	,004	,005	,220	,630
Masa muscular (%)	r	,346	-,558(**)	-,499(**)	-,147	-,035
	p	,071	,002	,007	,454	,860
Duración del bloqueo	r	,002	,007	,003	,241	,155
	p	,994	,971	,990	,217	,431

Tabla 15. Coeficientes de correlación (r) y significación estadística (p) entre las variables farmacodinámicas medidas en el *A. pollicis* y el IMC, la edad, la proporción de masa muscular y la duración del bloqueo neuromuscular. ** p<0,01.

La tabla 16 muestra el análisis análogo al anterior pero con las variables medidas en el *C. supercilii*. De nuevo, la proporción de masa muscular muestra una correlación negativa estadísticamente significativa con los tiempos de recuperación 10% (r=-0,851) y 25% (r=-0,607). También es significativa la correlación entre la edad y la Duración 25% (r=0,675).

		Efecto máximo	Duración 10%	Duración 25%	T1 en <i>C. supercilii</i> al revertir el bloqueo	Duración 25%-T4/T1 0,9
Edad	r	-0,178	0,350	0,675(*)	-0,176	0,442
	p	0,601	0,395	0,023	0,602	0,174
IMC	r	-0,171	0,425	0,117	0,014	-0,215
	p	0,615	0,294	0,733	0,967	0,525
Masa muscular	r	0,570	-0,851(**)	-0,607(*)	0,462	-0,136
	p	0,067	0,007	0,048	0,152	0,685
Duración del bloqueo	r	0,312	-0,732(*)	-0,046	0,412	0,023
	p	0,350	0,039	0,893	0,208	0,948

Tabla 16. Coeficientes de correlación (r) y significación estadística (p) entre las variables farmacodinámicas medidas en el *C. supercilii* y el IMC, la edad, la proporción de masa muscular y la duración del bloqueo neuromuscular. (*) p<0,05. (**) p<0,01

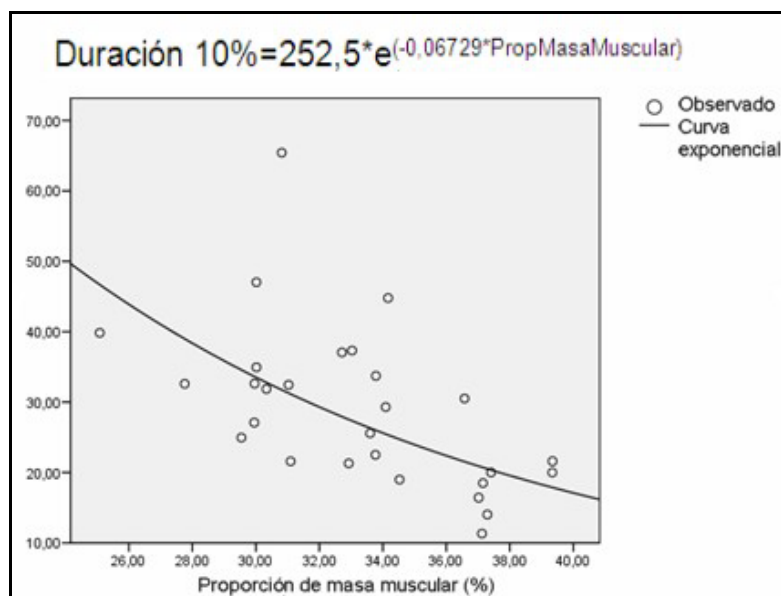
Se observa una correlación negativa entre la Duración 10% y la duración del bloqueo. Aunque es estadísticamente significativa, esta asociación no tiene

sentido porque la Duración 10% se mide al principio del procedimiento, independientemente de la duración que este pudiera tener.

Para el análisis de la correlación entre las variables farmacodinámicas expuestas anteriormente con el resto de variables también se aplicaron pruebas no paramétricas (*tau de Kendall* y *Rho de Spearman*) con el objetivo de identificar asociaciones que la *r* de Pearson no hubiera detectado por el pequeño tamaño muestral. Ninguna de estas pruebas mostraron asociaciones significativas diferentes a las presentadas.

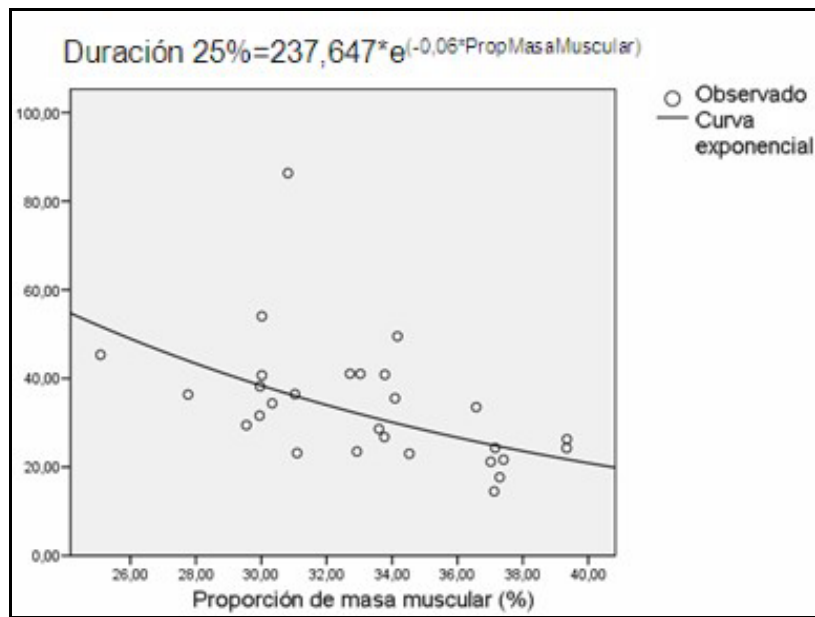
En aquellos casos en los que se halló una correlación estadísticamente significativa se buscó además la ecuación de regresión que mejor se adaptara a nuestra muestra. A continuación se detallan dichas correlaciones y la ecuación de regresión correspondiente.

Proporción de masa muscular y Duración 10% en *A. pollicis*.



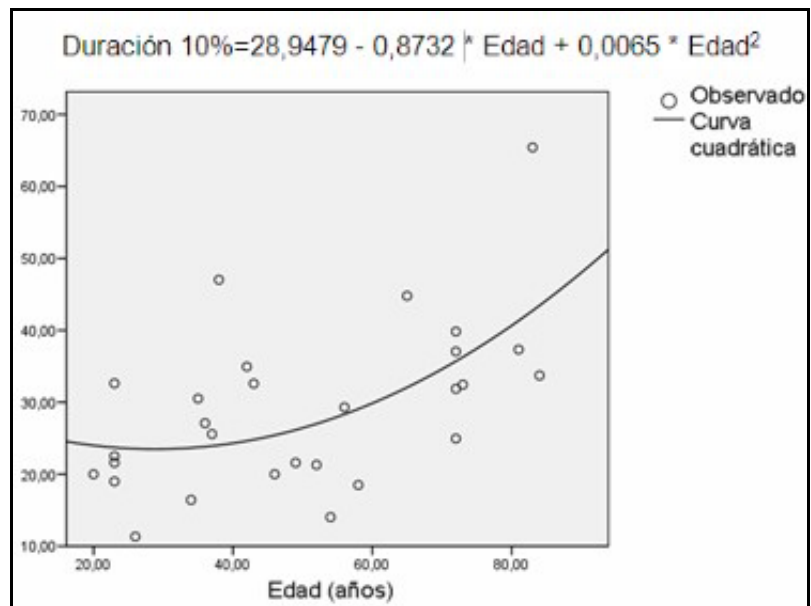
El modelo que mejor se adapta es exponencial. En la figura, *PropMasaMuscular* es proporción de la masa muscular (%).

Proporción de masa muscular y Duración 25% en *A. pollicis*.



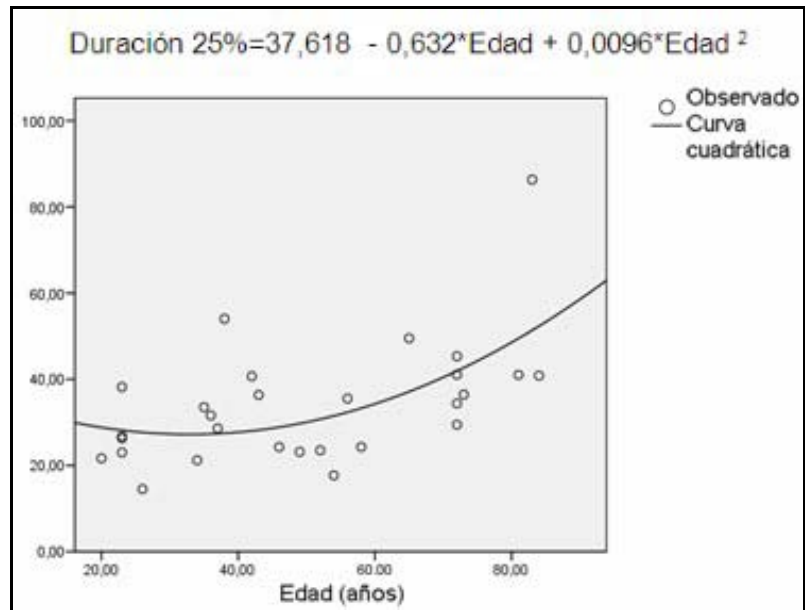
De nuevo, el modelo que mejor se adapta es exponencial. En la figura, *PropMasaMuscular* es proporción de la masa muscular (%).

Edad y Duración 10% en *A. pollicis*.



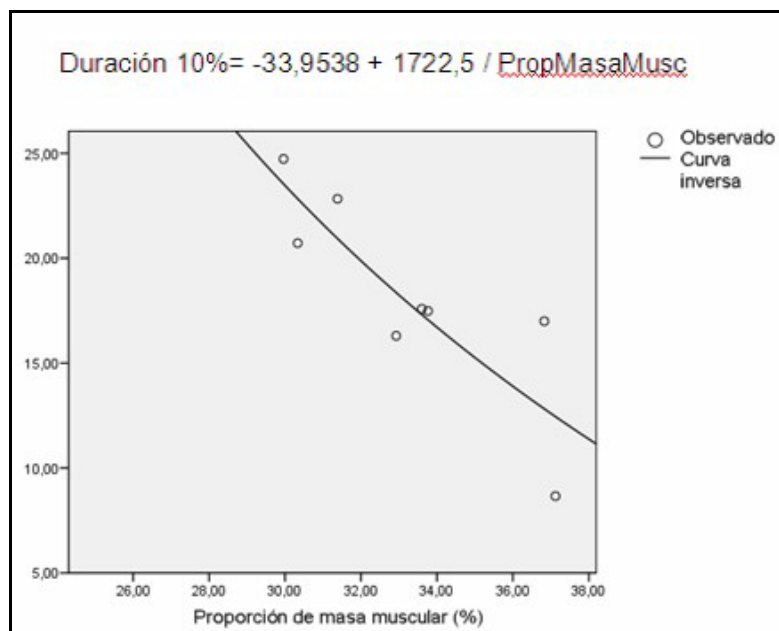
El modelo cuadrático es el que mejor se adapta.

Edad y Duración 25% en *A. pollicis*.



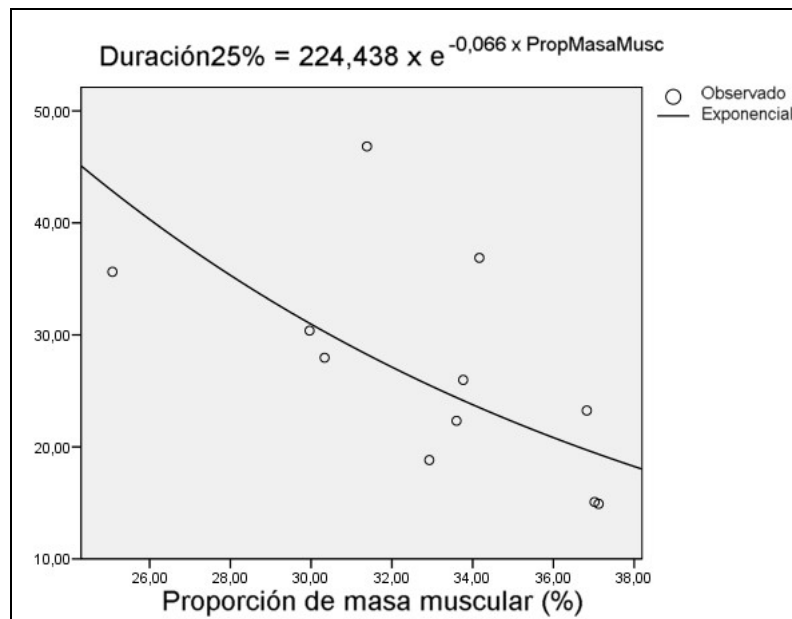
El modelo cuadrático también es el que mejor se adapta a la relación entre estas dos variables observada en nuestros pacientes.

Proporción de masa muscular y duración 10% en *C. supercilii*.



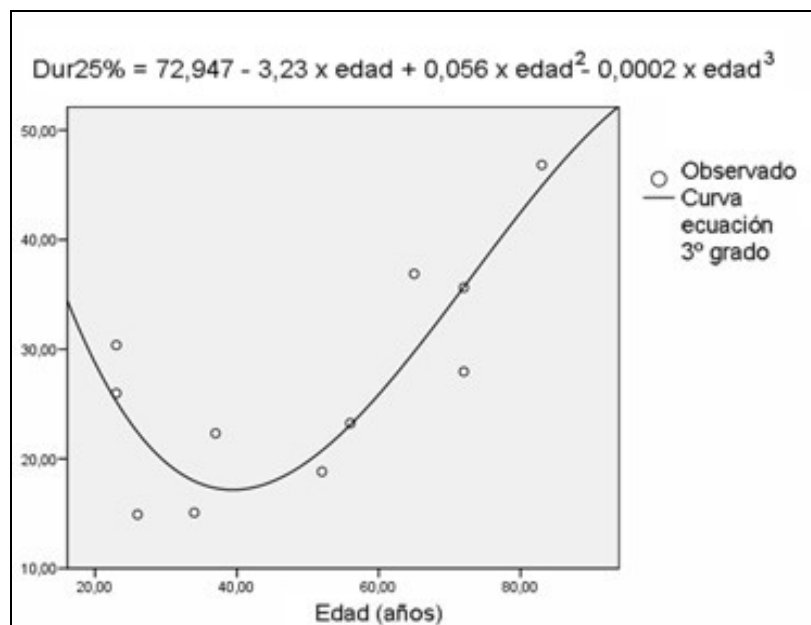
Modelo inverso. *PropMasaMusc* es proporción de masa muscular.

Proporción de masa muscular y duración 25% en *C. supercilii*.



De nuevo, *PropMasaMusc* es proporción de masa muscular. El modelo que mejor se ajusta es exponencial.

Edad y Duración 25% en *C. supercilii*.



Ecuación de 3º grado.

De las variables farmacodinámicas medidas en ambos músculos sólo se analizaron aquellas que por su naturaleza son comparables: el tiempo hasta el efecto máximo, la Duración 10% y la Duración 25% (figura 39).

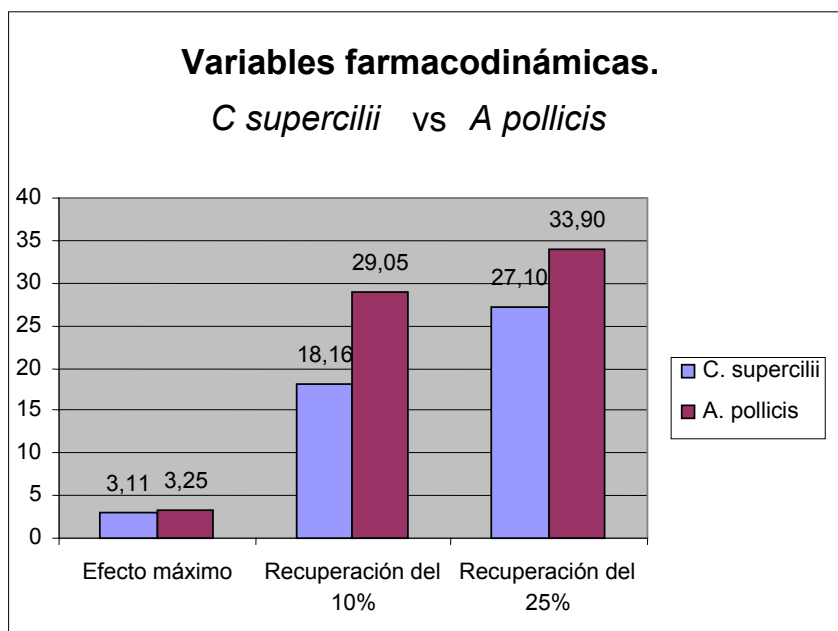


Figura 39. Efecto máximo, recuperación hasta el 10% y el 25% del control, en los dos músculos monitorizados. El eje de ordenadas representa el tiempo en minutos.

La prueba de la *t de Student* resultó ser significativa sólo para la diferencia entre las medias de la Duración 10% ($p=0,001$) a pesar de que gráficamente parece tardar más en alcanzarse la recuperación del 25% en el *A. pollicis* y, en menor medida, el efecto máximo.

También se estudiaron otras asociaciones menos relevantes como las que pudieran existir entre la edad, el IMC y la proporción de masa muscular cuyos valores se resumen en la tabla 17.

* $p < 0.05$		Edad	IMC
IMC	r	,224	
	p	,252	
Masa muscular (%)	r	-,362	-,414(*)
	p	,058	,028

Tabla 17. Coeficientes de correlación de Pearson entre la edad, IMC y proporción (%) de masa muscular.

Como se observa en la tabla 17 destaca una débil correlación negativa entre la proporción de masa muscular y el IMC . Aunque el coeficiente de correlación negativo entre la edad y la masa muscular es pequeño el grado de significación es cercano a 0,05. Así, no es significativo, aunque no lo es por poco (0,058). Por ese motivo se utilizaron pruebas no paramétricas para evaluar si con pruebas menos “exigentes” tal asociación podría demostrarse. Ni la prueba de la *rho* de *Spearman* ni la *tau* de *Kendall* mostraron tal asociación en esta muestra.

C. Aprendizaje de la técnica de monitorización

En el caso del *A. pollicis* se consideraron inadecuados 13 casos (31,7%) de los 41 que fueron monitorizados (figura 40).

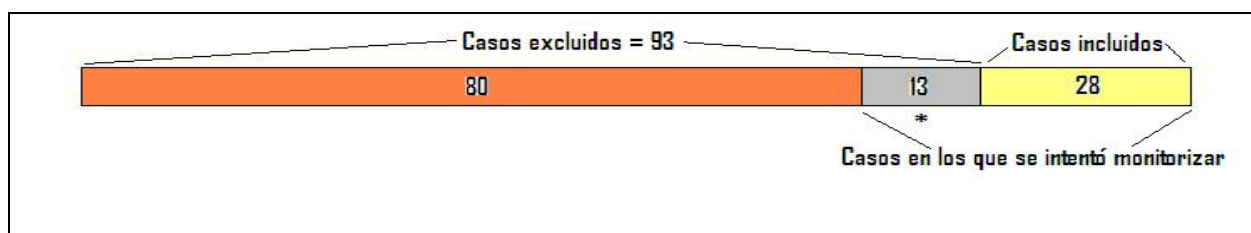


Figura 40. Casos excluidos e incluidos. (*) representa los 13 casos en los que se intentó monitorizar el *A. pollicis* pero hubo que desistir durante el procedimiento o bien, concluido el caso, el registro no fue considerado fiable.

Las causas por los que fueron rechazados han sido clasificadas en tres grupos (figura 41):

- A. Altura de la primera respuesta del TOF (T1) fuera del rango +/-20% del control inicial, 6 casos (46,15%).
- B. Temperatura cutánea inferior a 32°C, 2 casos (15,38%)
- C. Necesidad de mover la mano (accidental, para canalización de vía venosa o arterial...), 5 casos (38,46%).

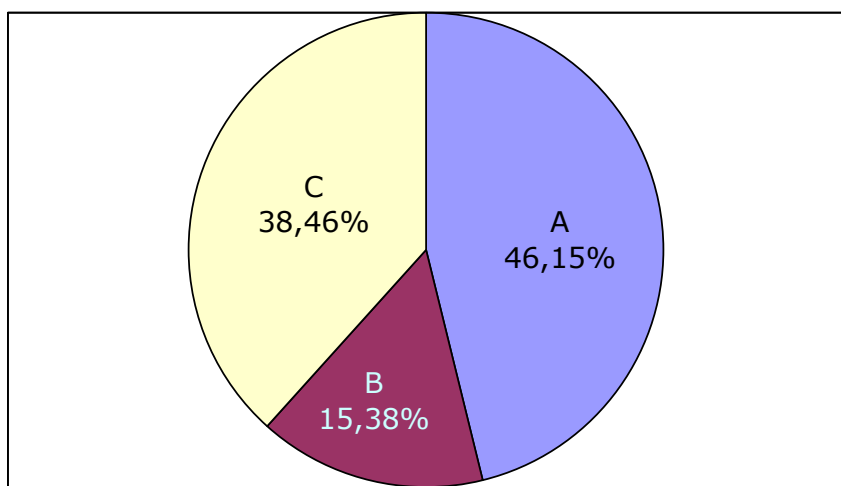


Figura 41. Causas por las que se rechazaron los casos excluidos tras el procedimiento. A, B y C se describen en el texto.

Se intentó monitorizar el *C.supercilii* en 23 casos. 12 fueron rechazados tras su recogida. Las causas de su exclusión se clasificaron de la siguiente forma (figura 42):

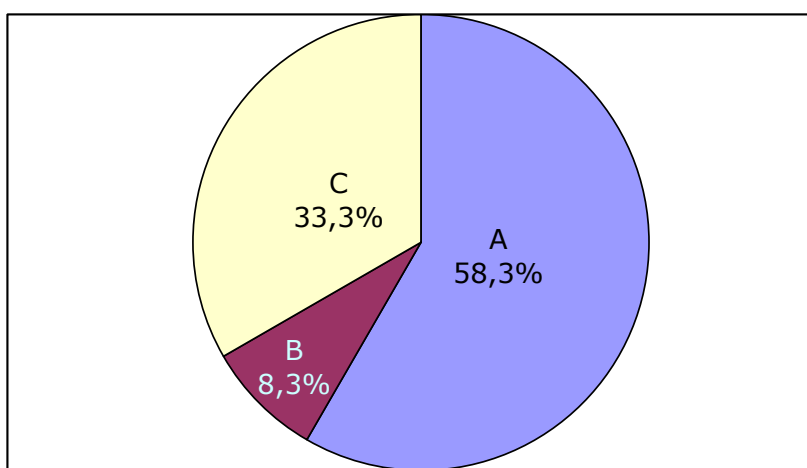


Figura 42. Causas de exclusión de los casos en los que se monitorizó el *C. supercilii*. A, B y C se explican en el texto.

- A. La altura de la primera respuesta del TOF al final de la cirugía estaba fuera del rango $\pm 20\%$ del control inicial, 7 casos (58,3%).
- B. Temperatura cutánea durante el procedimiento inferior a 32°C , 1 casos (8,3%)
- C. No se consiguió estimular el *C. supercilii* a pesar de una colocación correcta de los electrodos, 4 casos (33,3%).

Se ha realizado un análisis más profundo de la distribución de los casos excluidos a lo largo del periodo de estudio. Este análisis se ha hecho en relación al *A. pollicis* por ser mayor el número de casos en los que se monitorizó, en comparación con el *C. supercilii* y por ser además el músculo implicado en el objetivo principal de este estudio. Con el análisis mediante el método de las sumas acumuladas (CuSum) se obtuvo el siguiente gráfico (figura 43):

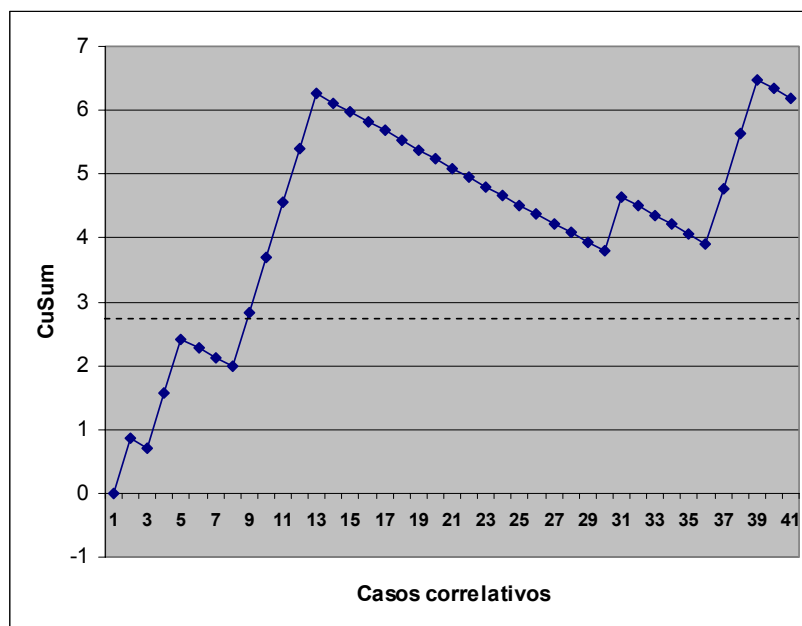


Figura 43. CuSum de los 41 casos incluidos inicialmente para la monitorización del *A. pollicis*. La línea horizontal discontinua representa la línea *h1*. Explicación en el texto.

La justificación teórica de este método se ha explicado en el capítulo *Pacientes y métodos*. Por razones de espacio en la figura 43 sólo se representa la banda *h1* (2,7) con línea discontinua. En la sección *Discusión* se analizará esta gráfica con mayor detalle.

D. ¿Son comparables los resultados obtenidos con monitores diferentes?

Como se explicó en *Pacientes y métodos* se realizó un análisis gráfico de Bland-Altman para evaluar si las diferencias observadas en las variables medidas en el *A. pollicis* y el *C. supercilii* pudieran estar condicionados por el empleo de monitores diferentes y no porque existieran diferencias reales entre ambos músculos. La figura 44 muestra dicha gráfica.

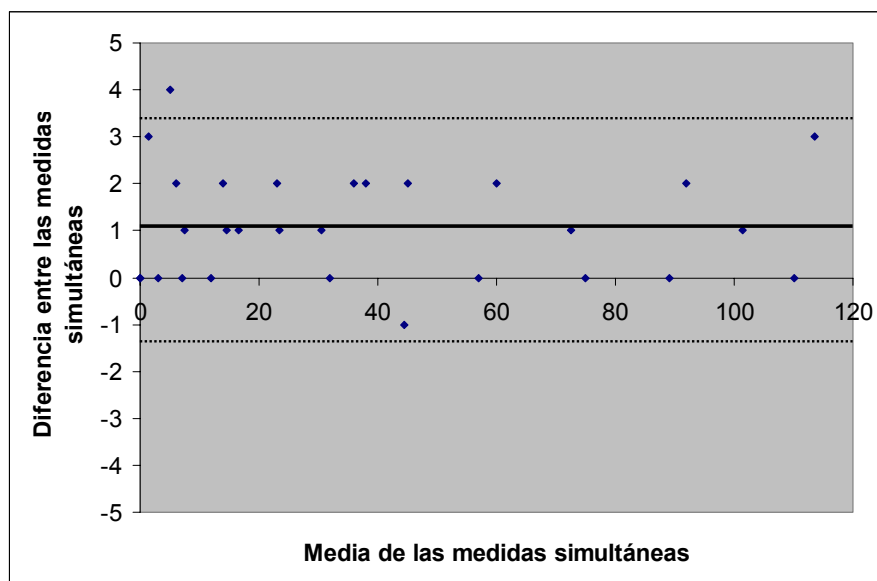


Figura 44. Diagrama Bland-Altman. En el eje horizontal se presentan la media de cada par de mediciones, una tomada con el monitor TOF Guard® y otra con el TOF Watch SX®. En el eje vertical se representa la diferencia entre esas medidas simultáneas. La línea continua horizontal representa la media de dichas diferencias (1,1%) mientras que las líneas discontinuas representan el intervalo de confianza del 95% (+/- 1,17%).

Se observa que los 29 pares de datos obtenidos son muy similares entre sí, siendo la diferencia media entre ambos monitores de 1,1 unidades % (DE 1,17%). Esto implicaría una débil tendencia del monitor TOF Watch SX® a sobrestimar los resultados obtenidos por el TOF Guard® pero dado que el intervalo de confianza incluye 0 debe considerarse que los resultados de ambos monitores, a juzgar por esta observación, son intercambiables.

E. Acerca de las variables de recuperación finales.

Durante la recogida de datos se midieron las variables *Duración 25-75%* y *Duración 25%-TOF ratio 0,9* en el músculo *A. pollicis* y *T1* cuando se administra la reversión y tiempo de recuperación desde que se administra la reversión hasta *TOF ratio 0,9*, estas dos últimas en el *C. supercilii*. No se han tenido en cuenta en el análisis posterior porque al normalizar los datos al final del procedimiento su medición resulta imposible. Estas variables tienen su razón de ser porque cuando el T1 del TOF en el *A. pollicis* alcanza el 25% del control (que suele coincidir con la aparición de 3 de las 4 respuestas al TOF) se administra la dosis de neostigmina y atropina. Sin embargo cuando se normalizan los datos obtenidos el T1

medido en el *A. pollicis* en que se administró el reversor cambiaba. De esta manera en cada paciente la dosis de reversión se administró en un momento diferente de la recuperación del bloqueo y las variables enumeradas más arriba midieron periodos diferentes en cada paciente, por lo que no son comparables. Por eso estas variables se han descartado del análisis.

F. Depresión paradójica del cociente T4/T1 en el *C. supercilii*.

En algunos casos en los que se monitorizó el *C. supercilii* pudo observarse un fenómeno que inicialmente fue interpretado como un artefacto o error en la técnica de monitorización. En estos casos tras administrar la dosis de reversión del bloqueo neuromuscular el cociente T4/T1 en este músculo se recuperaba como era previsible pero, tras alcanzar un máximo alrededor de 100% volvía a deprimirse incluso hasta el 60% (figura 45).

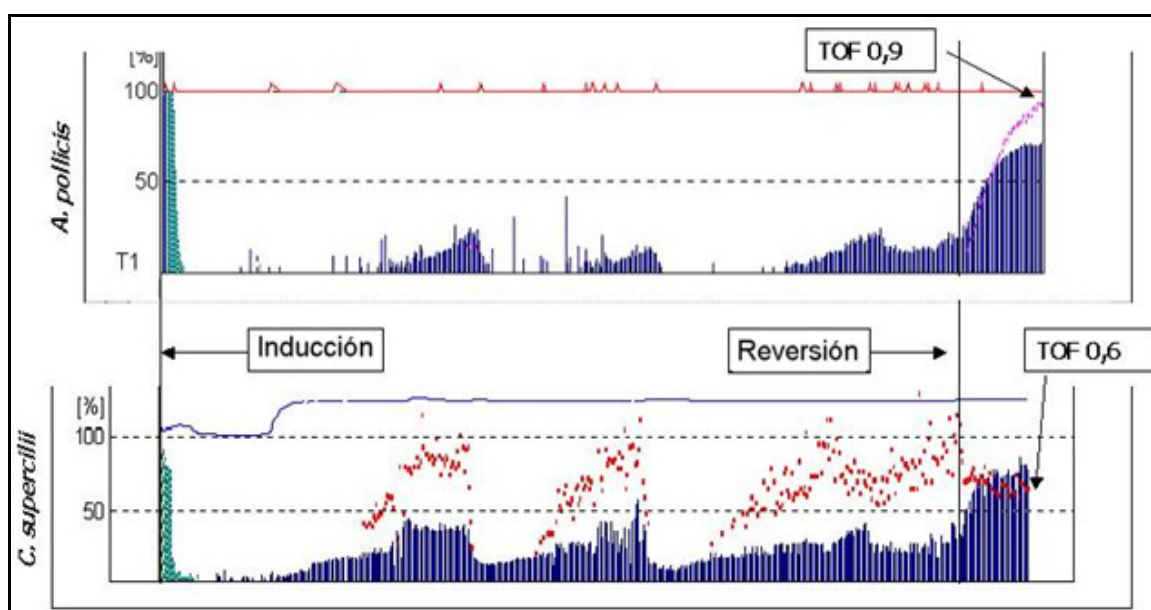


Figura 45. Monitorización simultánea de los músculos *A. pollicis* y *C. supercilii*. Se observa que cuando se administra la dosis de reversión (*Reversión*) el cociente T4/T1 a 0,8 en el *C. supercilii*. Mientras que en el *A. pollicis* aumenta progresivamente hasta 0,9 en el *C. supercilii* disminuye hasta 0,6.

Tras analizar estos casos y reflexionar acerca de la farmacología de los bloqueantes neuromusculares y de los inhibidores de la acetilcolinesterasa se decidió estudiar más casos con una metodología similar pero de forma independiente a este estudio. Estos casos, su descripción, resultados y discusión se presentan en el *Anexo I*.

Discusión

Discusión

El objetivo principal de este estudio es evaluar si la masa muscular influye en la evolución del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio. Nuestros resultados sugieren que tal relación existe pues hemos encontrado una correlación significativa ($r = -0,499$) entre la proporción de la masa muscular y el principal índice de recuperación (Duración 25% en el *A. pollicis*). Este hallazgo se discute a continuación junto al resto de los resultados obtenidos.

A. Discusión de la parte descriptiva

En primer lugar, es llamativa la proporción de pacientes (76,85%) que debieron ser excluidos de este estudio. Las causas más relevantes fueron el exceso de peso (41,9% de los excluidos), considerar que la técnica de monitorización o el registro del caso no fue fiable (13,97%), la posibilidad de dificultad de intubación (12,9%) y la coadministración de fármacos que pudieran interaccionar farmacológicamente con el bloqueo neuromuscular (11,8%).

- El sobrepeso y la obesidad son un problema de elevada prevalencia en nuestro país. Su valor global se estima en torno al 14,5%, aumentando con la edad y llegando al 33,9% en mujeres mayores de 55 años¹⁰³. Dicha prevalencia es inferior a la encontrada en los 121 pacientes iniciales de este estudio (41,9%). Esta diferencia puede explicarse por el hecho de que nuestra muestra no representa a la población general sino a aquella que requiere una cirugía. En este segmento de la población es probable que la prevalencia de la obesidad esté aumentada¹⁰⁴. Así, los pacientes obesos deben ser excluidos de estudios farmacodinámicos con bloqueantes neuromusculares porque tienen una menor proporción de agua corporal y, probablemente, una función hepática alterada¹⁰⁵. Varios estudios proponen además ajustar la dosis de un bloqueante neuromuscular al peso corporal ideal en vez de al peso real. Así, Leykin y cols¹⁰⁶ describen

una duración 25% media para un bolo de rocuronio ($0,6 \text{ mg kg}^{-1}$) ajustado al peso real de 55,5 min mientras que ajustado al peso ideal observan que es de 22,3 min (controles con $\text{IMC} < 25 \text{ kg m}^{-2}$: 25,4 min). Los mismos autores observan resultados similares con cisatracurio ¹⁰⁷.

- La discusión sobre los casos excluidos por técnica de monitorización inadecuada o por un registro con una calidad insuficiente se desarrollará más adelante, junto con la discusión de la curva de aprendizaje de la técnica.
- Una dificultad de intubación prevista o la posibilidad de estómago lleno fueron causa de exclusión en el 12,9% de la muestra inicial. Este criterio se aplicó estrictamente pues teniendo en cuenta la necesidad de prestar atención a la calibración de los monitores de AMG la posibilidad de que alguno de estos dos eventos se presentara implicaba una disminución inaceptable de la seguridad del paciente. Además, en el caso concreto de una dificultad de intubación prevista la línea de actuación de nuestro Servicio es el empleo inicial de una técnica alternativa de intubación (fibrobroncoscopia, videolaringoscopia, guías semiblandas...) y el empleo de succinilcolina como bloqueante neuromuscular.
- Los pacientes que acuden a una cirugía programada tienen con frecuencia algún tipo de comorbilidad. No es infrecuente, por lo tanto, que entre su medicación habitual figuren fármacos que interfieran con los bloqueantes neuromusculares (ver la sección correspondiente en la *Introducción*). Si bien el empleo de un monitor permite ajustar la administración de un BNM en función del efecto observado, los pacientes que toman esos fármacos deben ser excluidos de un estudio farmacodinámico con BNM. La figura 46 muestra la disminución en el ritmo de recuperación del bloqueo tras la administración de metamizol magnésico y sirve como ejemplo de interacción farmacológica con un BNM.

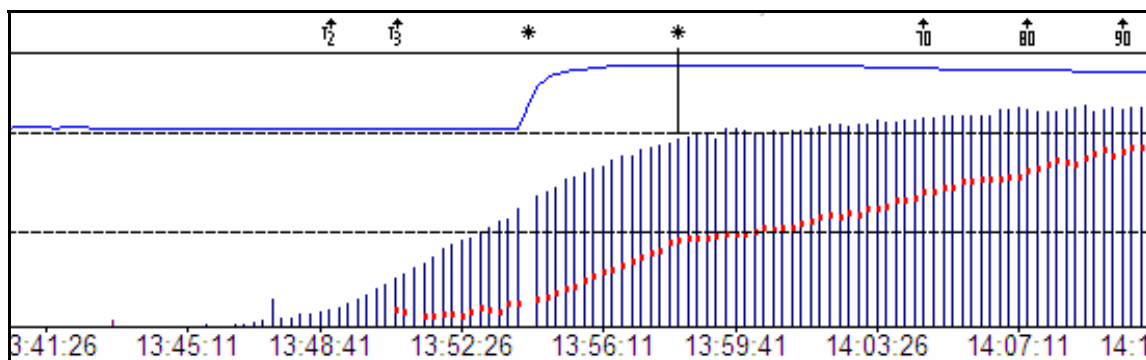


Figura 46. Recuperación espontánea del bloqueo inducido por mivacurio. Se inicia la administración de 2g de metamizol magnésico en el punto señalado por el segundo asterisco, con la línea negra vertical debajo. Se observa una disminución en la recuperación de la altura del estímulo único (T1, líneas consecutivas verticales) y del cociente T4/T1, representado por la línea de puntos continua. Observación personal.

Las variables farmacodinámicas medidas en los pacientes incluidos coinciden globalmente con los trabajos de otros autores. El parámetro más relevante es la Duración 25% pues es el momento que suele coincidir con la aparición de 2 o 3 respuestas del tren de cuatro y, por lo tanto, es cuando se puede administrar una dosis de neostigmina y atropina para acelerar la reversión del bloqueo. Cantineau ¹⁰⁸, utilizando electromiografía (EMG) describe una duración 25% de $40\text{min} \pm 13\text{ min}$, mayor que la observada en nuestros pacientes ($33,9\text{ min} \pm 14\text{min}$). Sin embargo nuestros resultados son similares a los medidos por Dhonneur ¹⁰⁹ ($29,5\text{ min} \pm 8,2\text{ min}$) con EMG y por Plaud ¹¹⁰ ($33\text{ min} \pm 12\text{ min}$) con AMG.

Destaca en cambio el tiempo hasta el efecto máximo medido por esos mismos autores (Dhonneur ¹⁰⁹ $115\text{s} \pm 21\text{s}$ y Plaud ¹¹⁰ $90\text{s} \pm 25\text{s}$), inferiores al observado en los pacientes de este estudio ($3,25\text{ min} \pm 1,75\text{ min}$). Esta diferencia puede explicarse por las definiciones y metodologías empleadas: Plaud utiliza el TOF y no el estímulo único durante la inducción y mide el tiempo desde la inyección del bromuro de rocuronio hasta que la primera respuesta del tren de cuatro, el T1, se deprime hasta un 5% del control mientras que con nuestros pacientes se siguieron las guías de consenso ⁶⁴ y se definió el tiempo hasta el efecto máximo como el tiempo desde la inyección hasta que se alcanzó la menor respuesta, habitualmente 0%. La metodología de Plaud se ha aceptado en la reciente revisión de las GCRP ⁹⁰. Revisando los casos de nuestro estudio y

redefiniendo el inicio del efecto bajo la perspectiva de Plaud (depresión de la respuesta hasta un 5% del control) los tiempos que se miden son más aproximados.

La evolución del bloqueo neuromuscular en el *C. supercilii* inducido por $0,6 \text{ mg kg}^{-1}$ está poco descrito en la literatura. El artículo de Plaud¹¹⁰ es el más relevante a este respecto. Destaca en este estudio una duración desde el inicio hasta una recuperación del 25% de 17 ± 7 min mientras que la de nuestros pacientes fue de $27,1 \pm 9,85$ min. Sin embargo, en ambos casos estas duraciones fueron inferiores a las observadas en el *A. pollicis* como se ha discutido anteriormente.

Tanto en los artículos descritos como en los casos de este estudio llama la atención el amplio intervalo de confianza que se infiere de los resultados presentados.

$$\text{Coeficiente de variación (CV)} = (\text{desviación estándar} / \text{media}) \times 100$$

Figura 47. Cálculo del coeficiente de variación.

Si calculamos el coeficiente de variación¹¹¹ de las variables de duración en nuestros casos (figura 47), es decir, cómo de dispersa es nuestra muestra respecto a la variable medida, observaremos unos valores entre 25% y 50%. La tabla 18 resume los coeficientes de variación de las variables de inicio y duración 25% de los estudios enumerados y de los pacientes de este estudio (músculo *A. pollicis*).

	Inicio o efecto máximo	Duración 25%
Cantineau ¹⁰⁸ (EMG)	25%	32,5%
Dhonneur ¹⁰⁹ (EMG)	18,3%	28,3%
Plaud ¹¹⁰ (AMG)	38,8%	36,4%
Este estudio (AMG)	53,8%	41,7%

Tabla 18. Coeficientes de variación estimados a partir de las variables descritas en los estudios citados y en este estudio.

Esto implicaría, por ejemplo, en el caso “menos variable” de Dhonneur que el 95% de la población tendría una duración 25% del bloqueo inducido con 0,6 mg kg⁻¹ de rocuronio de $29,5 \pm (2 \times 8,2)$ min, es decir, entre 13,1 min y 45,9 min. Esta variabilidad apoya el empleo rutinario de los monitores de bloqueo neuromuscular, especialmente para el diagnóstico del bloqueo residual, pues se puede asumir erróneamente que un paciente se ha recuperado espontáneamente del bloqueo cuando aún tiene uno significativo ¹¹². Dicha variabilidad se observa también con otros BNM. Por ejemplo, si se aplican los mismos cálculos a los resultados publicados por Kirov ¹¹³ con cisatracurio 0,1 mg kg⁻¹ se obtiene un intervalo de confianza del 95% de entre 26 y 50 minutos.

B. Discusión de la parte analítica.

En este estudio las variables farmacodinámicas no han variado significativamente en función del sexo. Sin embargo varios estudios y una revisión indicarían una mayor sensibilidad de las mujeres a los efectos de los bloqueantes neuromusculares y, en especial, al rocuronio^{114, 115, 116}. Paradójicamente mientras esos estudios describen una sensibilidad hasta un 30% superior en mujeres que en hombres, las mujeres de este estudio han mostrado duraciones del bolo de 0,6 mg kg⁻¹ de rocuronio inferiores a las de los hombres, sin alcanzar significación estadística.

Pero sin duda, el resultado más relevante de este estudio ha sido encontrar una asociación estadísticamente significativa entre la proporción de masa muscular y la evolución del bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio. Dicha asociación, si bien es significativa, no es especialmente fuerte (coeficiente de correlación de -0,499 con la duración 25% medida en el *A. pollicis*) aunque es tan intensa como la correlación de la duración 25% con la edad ($r = 0,52$).

Una posible objeción a este hallazgo es que la masa muscular disminuye durante la edad adulta y la vejez ¹¹⁷ y que por lo tanto la asociación entre la

proporción de masa muscular y duración del efecto refleje más bien la asociación de la duración del efecto con la edad.

Sin embargo en nuestros pacientes no hemos encontrado una asociación significativa entre la proporción de la masa muscular y la edad ($r = -0,362$ con $p=0,058$). Es cierto que esta correlación es casi significativa pues la p es apenas superior a 0,05. De haber sido significativa esta correlación sería parecida y del mismo signo que la encontrada en el estudio de Lee⁸⁸. Lee et al describen una correlación (r) de -0,21 entre la edad y la masa muscular. Enumeran otras variables que se asocian con la masa muscular con mayor intensidad como son la circunferencia del brazo ($r = 0,88$), del muslo ($r = 0,78$) y de la pierna ($r = 0,82$) y otras variables más elaboradas (figura 48).

Variable	r	P
Age	-0.21	0.0012
Body weight	0.80	<0.0001
Height	0.79	<0.0001
BMI	0.48	<0.0001
CAG	0.88	<0.0001
CTG	0.78	<0.0001
CCG	0.82	<0.0001
Ht \times CAG ²	0.90	<0.0001
Ht \times CTG ²	0.83	<0.0001
Ht \times CCG ²	0.87	<0.0001

Figura 48. Coeficiente de correlación y nivel de significación para la correlación entre la masa muscular estimada mediante resonancia magnética y varias variables. Corresponden a edad (*age*), peso (*body weight*), altura (*height* y *Ht*), índice de masa corporal (*BMI*), circunferencia corregida del brazo, del muslo y de la pierna (*CAG*, *CTG* y *CCG*) respectivamente. Tomado de Lee⁸⁸.

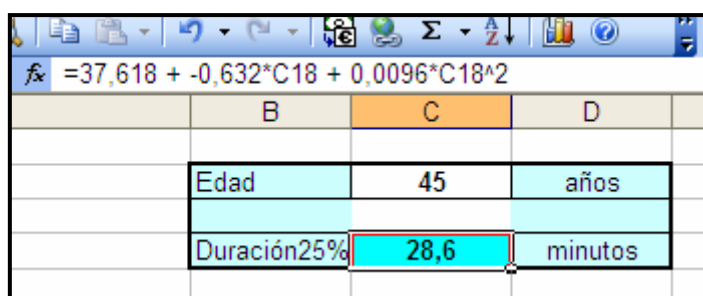
Por lo tanto, la menor correlación encontrada entre la edad y la proporción de la masa muscular permite afirmar razonablemente que la asociación encontrada en este estudio entre las variables duración 10% y 25% (músculo *A. pollicis*) con la proporción de masa muscular no se debe a la variación de esta última con la edad.

En el caso del músculo *C. supercilii*, respecto a la edad y a la proporción de masa muscular, los resultados son similares pero con coeficientes de correlación más altos con la Duración 25% (-0,61 con la proporción de masa muscular y 0,67 con la edad).

Destaca además un coeficiente de correlación de -0,851 entre la duración 10% (en el *C. supercilii*) y la proporción de masa muscular. Al observar la gráfica resultante (ver las ecuaciones de regresión en *Resultados*) esta asociación debe ser vista con prudencia pues hay una paciente con valores extremos (proporción de masa muscular de 37% y recuperación 10% de 8,7 min), lo que podría falsear el cálculo. Si excluimos a esta paciente el coeficiente de correlación sigue siendo alto (-0,78) y significativo ($p=0,013$).

Las ecuaciones de regresión presentadas son las que mejor se ajustan a nuestros casos. Su utilidad merece ser discutida. Consideramos que contribuyen al conocimiento básico de los BNMs y que pueden ser útiles en futuros estudios. Desde el punto de vista clínico es innegable la dificultad que plantea utilizar una ecuación exponencial rutinariamente para estimar, por ejemplo, la Duración 25% de una dosis única de bromuro de rocuronio. Más aún si hay que medir previamente la proporción de la masa muscular lo que implica disponer de tiempo y de un material específico.

Sin embargo cada vez es más frecuente la presencia de computadoras en los quirófanos así como ordenadores de mano (PDAs, *personal digital assistants*). Estos dispositivos permiten utilizar aplicaciones informáticas que permiten hacer operaciones complejas en pocos segundos. Por eso, en el caso de procedimientos cortos que van a requerir una dosis única de bromuro de rocuronio ($0,6 \text{ mg kg}^{-1}$) es factible utilizar la ecuación descrita anteriormente para estimar la Duración 25% en el *A. pollicis* a partir de la edad (figura 49), un parámetro más fácil de obtener que la proporción de la masa muscular.



The image shows a screenshot of the Microsoft Excel application. At the top, the formula bar displays the equation $=37,618 + -0,632 * C18 + 0,0096 * C18^2$. Below the formula bar is a table with four columns labeled B, C, and D. The table contains two rows of data. The first row has 'Edad' in column B, '45' in column C, and 'años' in column D. The second row has 'Duración25%' in column B, '28,6' in column C, and 'minutos' in column D. The cell containing '28,6' is highlighted with a red border.

	B	C	D
	Edad	45	años
	Duración25%	28,6	minutos

Figura 49. Uso de la aplicación Microsoft Excel para la estimación de la duración 25% a partir de la edad. El contenido de la celda resaltada (28,6) es una función ($fx=$, en la línea superior) en el que la variable independiente es la edad. Variando la edad, varía automáticamente el valor de la Duración 25%.

En cualquier caso esta estimación no está exenta de la variabilidad interindividual descrita anteriormente por lo que parece razonable recomendar el empleo rutinario de un monitor para conocer la evolución del bloqueo neuromuscular en cada paciente.

Entre las ecuaciones de regresión que se han presentado en *Resultados* llama la atención la forma en “V” de la Duración 25% en el *C. supercilii* frente a la edad (reproducida de nuevo en la figura 50).

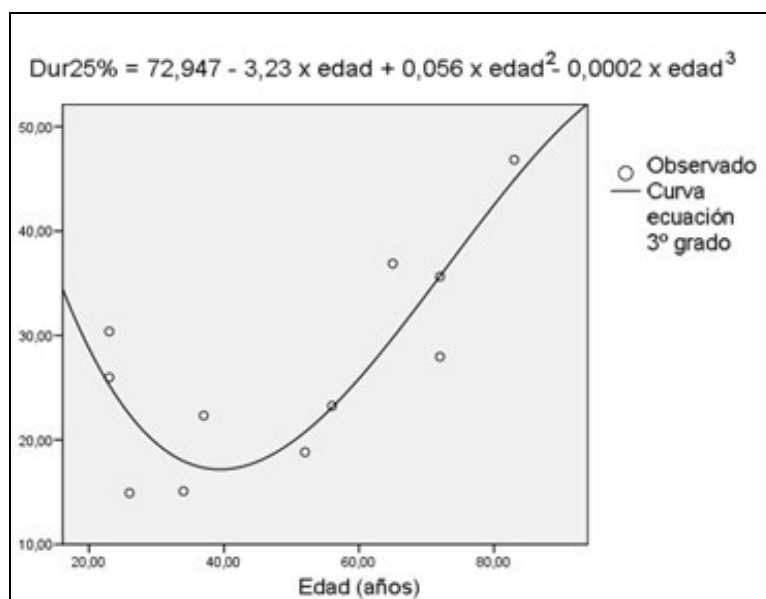


Figura 50. *C. supercilii*: Correlación entre la Duración 25% y la edad.

No se ha encontrado referencia bibliográfica alguna en la literatura que justifique la morfología de esta curva. Como hipótesis, podría sugerirse que la menor Duración 25% en torno a los 40 años de edad podría estar en relación con un *C. supercilii* más desarrollado en esa edad lo que se traduciría en una mayor expresividad facial o en un repertorio gestual centrado en el enfado, puesto que la función de este músculo es la de fruncir el entrecejo ¹¹⁸. Dos artículos se aproximan a esta idea pero no permiten apoyarla ^{119,120}.

En este estudio se han comparado las principales variables farmacodinámicas medidas simultáneamente en ambos músculos. Las tres (efecto máximo, duración 10% y duración 25%) han tenido una duración menor en el *C. supercilii* que en el *A. pollicis*. Sólo la diferencia en la duración 10% ha

sido estadísticamente significativa. Esta diferencia en la evolución del bloqueo según el músculo evaluado está sobradamente descrita en la literatura ^{98, 110, 121} y su significado clínico más evidente es que tanto el *C. supercilii* como aquellos con un perfil similar (musculatura laríngea y diafragmática¹¹⁰) son más resistentes a la acción de los bloqueantes neuromusculares: el efecto máximo es de menor intensidad y los tiempos de recuperación son menores. El factor que posiblemente tenga más peso para explicar este fenómeno sea el mayor tamaño de la placa motora respecto a la fibra muscular en los músculos más resistentes a los bloqueantes neuromusculares (ver *monitorización del bloqueo neuromuscular* en la *Introducción* y la figura 51, igual a la 21).

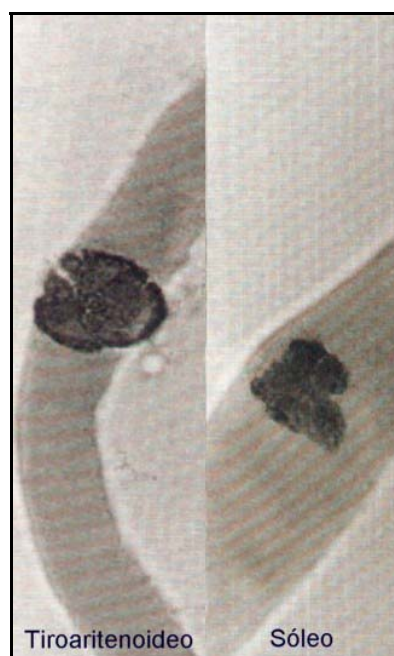


Figura 51. Tinción para acetilcolinesterasa que muestra la diferencia relativa del tamaño de la placa motora respecto a la fibra muscular en diferentes músculos. Se observa la diferencia entre la musculatura laríngea, más resistente a los bloqueantes neuromusculares y músculos más sensibles como el sóleo. Tomado de LHDJ Booij en *Neuromuscular transmisión*, BMJ books, Londres 1996.

C. El aprendizaje de la técnica de monitorización.

En nuestra opinión, el uso de un aceleromiógrafo para la monitorización rutinaria del bloqueo neuromuscular en el músculo *A. pollicis* es razonablemente sencillo y fácil de aprender. Cuando lo que se pretende es una medición precisa o se realiza en el contexto de un estudio farmacodinámico la

dificultad aumenta por la necesidad de controlar numerosos factores: posición del miembro monitorizado, electrodos, colocación del transductor, temperatura, CO₂ espirado, medicación administrada... elementos que en lo que respecta al *A. pollicis* están detallados en las guías de consenso referenciadas a lo largo de todo este estudio ⁶⁴. Esto ha motivado la exclusión de numerosos casos. Ni estas guías ni su actualización de 2007 ⁹⁰ detallan una metodología específica para la monitorización del *C. supercilii*. Para rechazar los casos en que se consideró que la monitorización de este músculo no fue adecuada se utilizó, fundamentalmente, el sentido común. Por eso las dos causas más frecuentes de exclusión por la monitorización de este músculo fue una intensidad de contracción al final del procedimiento excesivamente alta o pequeña en relación al control (58,3%) y la percepción visual de que la contracción inducida al estimular no correspondía al *C. supercilii* (33,3%). Es necesario hacer dos valoraciones de estos resultados:

1. El estudio donde se recogen más casos de monitorización con AMG del *C. supercilii* es el de Plaud ¹¹⁰. En él se propone ajustar la ganancia del transductor de aceleración al máximo para registrar fielmente una contracción de escaso rango, en comparación con el *A. pollicis*. Afirma además que el *C. supercilii* es tan resistente a los bloqueantes neuromusculares que nunca alcanza una intensidad 0%. La metodología y resultados de nuestro estudio apoyan que ajustar la ganancia del transductor al máximo incrementa el nivel de “ruido de fondo” de forma similar a un reproductor de música que no reproduce nada pero cuyo volumen se ajusta al máximo: siempre registra algo aunque no haya una contracción real. Por eso durante la calibración se incrementaba la ganancia gradualmente hasta obtener una medición entre el 80% y el 100%. Pensamos además que al ser pequeña la amplitud de su contracción es más susceptible a alteraciones en la temperatura cutánea o de la impedancia. Por eso creemos que un modo de estimulación como el TOF es más adecuado que el estímulo único, pues en cada medición la respuesta al primer estímulo sirve de control al cuarto.

2. Se trata de un músculo cuyo grado de desarrollo presenta cierto grado de variación interindividual pues participa en el repertorio de gestos de una persona ¹¹⁸. Este hecho y la dificultad de estimular selectivamente la rama del nervio facial que lo inerva creemos que justifican el elevado número de casos (33,3%) en que su monitorización debió ser rechazada por juzgar visualmente que lo que se estaba estimulando era el músculo orbicular o la musculatura frontal.

El análisis del aprendizaje de la técnica de monitorización se ha centrado en el músculo *A. pollicis* por ser el músculo implicado en el objetivo fundamental de este estudio y por ser el más utilizado en la práctica clínica. Se puede construir una curva de aprendizaje reflejando en un diagrama, por ejemplo, la proporción de éxitos cada mes o cada cierto número de casos. En el ejemplo de la figura 52 el aprendiz A consigue realizar más casos con éxito antes que el aprendiz B.

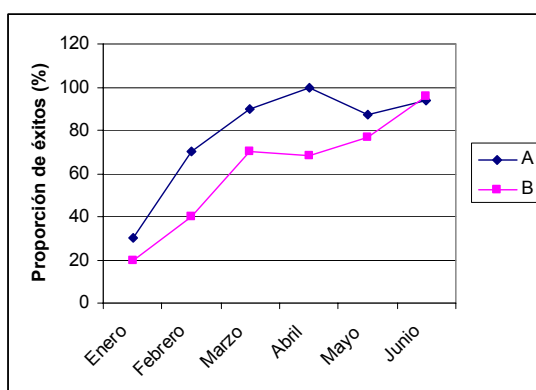


Figura 52. Ejemplo de curva de aprendizaje para dos realizadores, A y B. En horizontal se representa el tiempo y en vertical la proporción de éxito de cada realizador para cierto procedimiento.

Sin embargo este tipo de análisis no permite evaluar qué influencia ha podido tener el azar o si, a pesar de haber “aprendido” antes, incluso el ritmo de incremento en el éxito del realizador A ha sido demasiado lento. Por este motivo se ha realizado el análisis con el método de las sumas acumuladas o CuSum. Dicho método, descrito en la sección *Pacientes y métodos*, permite modificar en la elaboración de la curva la influencia del azar y el grado de error

que es aceptable o no. Y, más importante aún, permite calcular unos límites o bandas de decisión: si se alcanza un punto favorable (banda $h0$) puede considerarse que la técnica está siendo bien aprendida y, por ejemplo, se puede ser entonces más restrictivo en la tasa de error aceptable. Si se alcanza la banda de decisión desfavorable (banda $h1$) es necesario parar, analizar y corregir aquello que se ha estado haciendo mal.

La figura 53 muestra la gráfica obtenida en los 41 casos en los que se intentó monitorizar el *A. pollicis*. En general, 13 de los 41 pacientes en los que se intentó monitorizar el *A. pollicis* debieron ser rechazados por una mala técnica de monitorización.

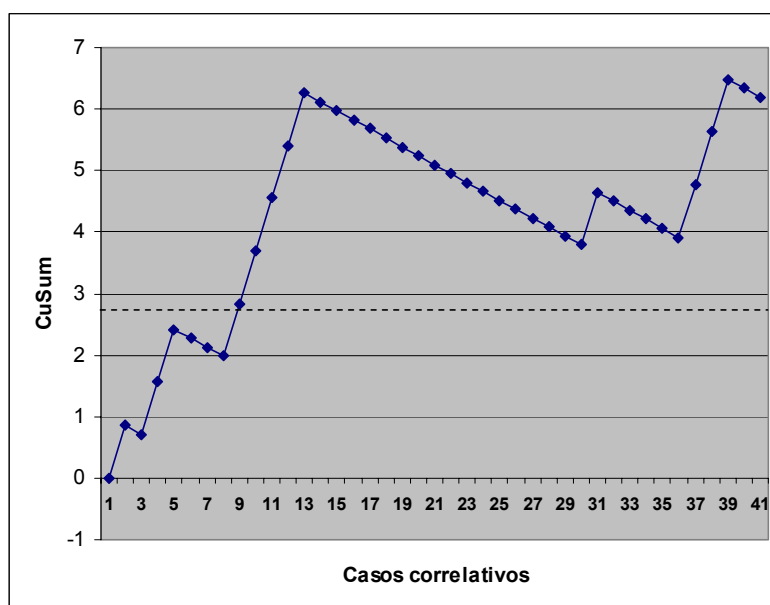


Figura 53. CuSum de los 41 casos incluidos inicialmente para la monitorización del *A. pollicis*. Explicación en el texto.

En esta figura la suma inicial es 0. Cada éxito resta 0,145 y cada fallo suma 0,855 (ver *Pacientes y métodos* para entender cómo se ha llegado a estos valores). Por razones de espacio en la figura 53 sólo se representa la banda $h1$ (2,7) con línea discontinua. De su análisis se deduce inmediatamente que en el caso número 9 se debería haber abandonado temporalmente el estudio para la reevaluación de la metodología de monitorización y el proceso de recogida de casos pues fue entonces cuando la suma de fracasos alcanzó la banda de

decisión $h1$. No se hizo porque este análisis no se aplicó en ese momento sino después de que se recogieran todos los casos.

Si se aplica este mismo análisis a partir del caso número 12 la gráfica que se obtiene es diferente (figura 54):

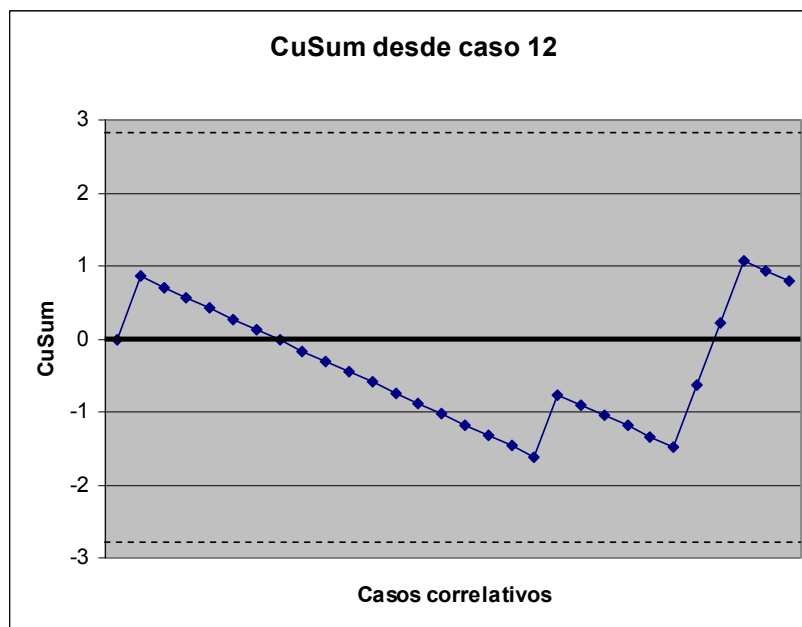


Figura 54. Aplicación del método CuSum a partir del caso número 12. Las dos líneas discontinuas representan los dos límites de decisión ($h0=-2,7$ y $h1=2,7$).

De dicho análisis se deduce también que al finalizar la recogida de casos la técnica de monitorización no se puede considerar aprendida pues no se alcanza la banda de decisión $h0$. Sin embargo 5 casos de los 13 que fueron rechazados por mala técnica lo fueron por necesidad de movilizar el miembro monitorizado por requerir la canalización de una vía periférica o de la arteria radial. Así, en sentido estricto estos casos no fracasaron por una mala técnica de monitorización sino por la necesidad de atender correctamente al paciente.

Por lo tanto, pensamos que la aplicación de este método de análisis hubiese sido beneficioso si se hubiese aplicado desde el inicio del estudio y que es un método útil en el análisis del aprendizaje de una nueva técnica o procedimiento.

D. Limitaciones de este estudio

El número de pacientes que se incluyeron finalmente es pequeño en comparación que el que se intentó incluir inicialmente. Esto es un reflejo de lo estrictos que fueron los criterios de exclusión. Posiblemente un estudio con voluntarios sanos hubiera permitido tener unas condiciones ideales.

Se emplearon dos monitores diferentes porque uno de ellos, el TOF Watch SX requiere un PC para el registro de la información. Hasta el momento, si se emplean dos monitores de este tipo simultáneamente no es posible registrarlos con un único PC. Aunque esto podría sesgar las diferencias observadas entre ambos músculos cuando se monitorizaron simultáneamente nuestros datos sugieren que los datos obtenidos por ambos monitores son intercambiables.

Debemos rechazar en el análisis de los resultados las variables farmacodinámicas de recuperación más tardías: la duración 25%-75% y 25%-0,9. Como se explicó en *Resultados*, en nuestro trabajo no son válidas porque si bien se administró la dosis de reversión del bloqueo aproximadamente cuando la altura del T1 era del 25%, tras normalizar las mediciones al finalizar el caso, lo que era un 25% se convirtió en un 20 o un 30%. Esto se traduce en que en cada caso se administró la dosis de reversión en un momento diferente de la evolución del bloqueo neuromuscular. El análisis de estas variables hubiese sido válido si metodológicamente se hubiese decidido permitir la recuperación espontánea, sin anticolinesterásicos, del bloqueo. En ese caso no habría ningún factor de confusión (la administración de neostigmina) que impidiera medir y comparar dichas variables.

Conclusiones

Conclusiones

La proporción de la masa muscular influye significativamente en la evolución del bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio: a mayor masa muscular, menor duración. Esta relación no es simple ni puede calcularse fácilmente durante la práctica clínica diaria.

De las otras variables estudiadas sólo la edad ha mostrado tener una correlación positiva con la duración de una dosis de bromuro de rocuronio. Dicha correlación es similar aunque de signo contrario a la proporción de la masa muscular. Es decir, a mayor edad, mayor duración.

Cuando se pudieron monitorizar tanto el *A. pollicis* como el *C. supercilii* se observaron diferencias farmacodinámicas similares a las descritas en otros estudios: el *C. supercilii* se recupera antes que el *A. pollicis* del bloqueo inducido por rocuronio.

La aplicación de un método cuantitativo para analizar el aprendizaje de la técnica de monitorización sugiere que la monitorización del bloqueo neuromuscular cuando se pretende realizar un estudio con BNMs requiere un aprendizaje previo cuidadoso. El método de las sumas acumuladas es una herramienta útil para determinar cuándo la proporción de éxitos y fallos son aceptables.

Anexos

Atenuación paradójica del T4/T1 en el *C. supercilii* tras la administración de neostigmina.

Como se explicó en el capítulo *Introducción*, los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (AChasa) se administran al final de una anestesia general para acelerar la recuperación del bloqueo neuromuscular no despolarizante: inhiben la hidrólisis de la ACh y aumentan su concentración en la unión neuromuscular (UNM).

El aumento en la concentración de ACh ocurre tanto en sinapsis muscarínicas como nicotínicas pero los principales efectos adversos (bradicardia, sialorrea, broncoespasmo) se debe al efecto en las muscarínicas ¹³. En la UNM este aumento de la concentración de ACh induce una despolarización y desensibilización del receptor nicotínico ⁶⁵. Estos últimos efectos podrían conducir a un bloqueo neuromuscular, algo que habitualmente no tiene relevancia clínica porque predomina el desplazamiento competitivo del BNM por la ACh.

Sin embargo, este bloqueo sí se manifestaría al administrar una dosis de inhibidor de la AChasa cuando el efecto de un BNMND es ya escaso o ha desaparecido por completo. La duración de este bloqueo “paradójico” suele estar limitada a unos 10-20 minutos ^{60,61,62} (ver figura 17).

La hipótesis de este estudio anexo es que una dosis de reversión (neostigmina y atropina) administrada cuando el *A. pollicis* presenta tres respuestas al TOF puede hacer que músculos que ya se han recuperado espontáneamente (diafragma o *C. supercilii*, por ejemplo) sufran un nuevo bloqueo. Dicha hipótesis se basa en :

1. En un mismo paciente hay grupos musculares (diafragma, laringe y *C. supercilii*, entre otros) que se recuperan antes que el *A. pollicis* de una

dosis de un BNM (ver la sección *Monitorización* en el capítulo *Introducción*).

2. Una dosis de neostigmina puede inducir un bloqueo paradójico cuando el músculo ya se ha recuperado de un BNM ^{60,61,62}.

Pacientes y métodos.

Se diseñó un estudio prospectivo y observacional con pacientes consecutivos ingresados para cirugía programada. El estudio se presentó a la comisión de investigación de nuestro hospital. No se consideró necesario solicitar por escrito el consentimiento de los pacientes porque la monitorización del bloqueo neuromuscular se considera de uso discrecional⁸⁹. En la medida de lo posible se siguieron las recomendaciones de consenso para estudios farmacodinámicos con bloqueantes neuromusculares⁶⁴. Fueron excluidos pacientes con enfermedad hepática o renal, los mayores de 65 años y aquellos con un peso fuera del rango $\pm 20\%$ del peso corporal ideal. También fueron excluidos pacientes con parálisis facial y cirugías con acceso limitado a la cabeza del paciente.

Tras monitorizar al paciente y canalizar una vía venosa periférica se colocaban dos aceleromiógrafos TOF Watch SX (TOF Watch SX[®], Organon Teknika, Eppelheim, Alemania) en la mano y en la cara:

□ Nervio cubital - músculo *A pollicis*.

El antebrazo y la mano se fijaban sobre un soporte (Arm Board[®], Organon Teknika, Eppelheim, Alemania). La piel de la muñeca sobre el nervio cubital se frotaba con una gasa empapada en alcohol y se colocaban los electrodos de estimulación. El transductor de aceleración se colocaba en la porción más distal del pulgar. Se colocaba entonces una banda elástica para aplicar al pulgar una precarga de 200 gr. Tras la inducción anestésica pero antes de la administración del BNM se realizó una maniobra de preconditionamiento tetánico y se calibraba el monitor en modo CAL2 (ver la sección *Pacientes y métodos*).

□ Nervio facial - músculo *C supercilii*

Tras preparar la piel igual que para el nervio cubital se colocaban dos electrodos pediátricos sobre el trayecto probable del nervio facial. La intensidad de estimulación se ajustaba manualmente a 35 mA. El

transductor de aceleración se colocaba sobre el arco superciliar ipsilateral. Tras la inducción anestésica y antes de la administración del rocuronio se iniciaba la estimulación con estímulos únicos a 0,1 Hz. Entonces se ajustaba manualmente la sensibilidad del transductor piezoeléctrico para que el monitor mostrara una altura del estímulo único del 100%. Para conocer más detalles consultar el capítulo *Pacientes y métodos*.

Para la inducción anestésica se administraba propofol 2-3 mg kg⁻¹ y fentanilo 2-4 µg kg⁻¹. Tras la calibración de los monitores (descrita en los párrafos previos) se estimulaba en modo estímulo único cada 10 segundos. Se administraban entonces 0,6 mg kg⁻¹ de bromuro de rocuronio. La laringoscopia se iniciaba cuando cesaba la depresión de la contracción en el *C. supercilii*.

Tras la inducción se cambiaba el patrón de estimulación a tren de cuatro (TOF) y se iniciaba una infusión continua de rocuronio con un ritmo ajustado para obtener una única respuesta en el *A. pollicis*. Para el mantenimiento anestésico se administraba propofol a 100-150 µg kg⁻¹ min⁻¹. Al final del procedimiento se paraba la infusión de rocuronio y se permitía la recuperación espontánea del bloqueo hasta obtener 3 respuestas del TOF en el *A. pollicis*. Entonces se administraban 40 µg kg⁻¹ de neostigmina y 20 µg kg⁻¹ de atropina. Cuando se administraba esta dosis de reversión, en el *C. supercilii* se podían observar 4 respuestas y era posible registrar un cociente T4/T1.

La educación anestésica se permitía cuando el cociente T4/T1 en el *A. pollicis* era superior a 0,9. Los datos recogidos por el monitor TOF Watch SX® eran transmitidos mediante un cable de fibra óptica a un PC portátil para su análisis posterior.

Tras finalizar un caso se clasificaba en uno de estos grupos:

- con atenuación (CA) si tras alcanzar el máximo T4/T1 en el *C. supercilii* disminuía más de 10 unidades (%);

- sin atenuación (SA) si tras alcanzar el máximo T4/T1 en el *C. supercilii* no se observaba disminución alguna.

Las variables recogidas fueron la **edad**, el **sexo**, el **índice de masa corporal**, la **duración del bloqueo** (desde la administración del rocuronio hasta que se alcanza un T4/T1 igual o superior a 0,9 en el *A. pollicis*) y **farmacodinámicas**: T4/T1 en el *C. supercilii* cuando se administró la dosis de reversión y, en el grupo CA, la magnitud de la depresión del T4/T1.

Una vez finalizado el procedimiento y con el paciente alerta se le preguntaba por efectos adversos de la monitorización (dolor) y se evaluaban signos sutiles de curarización residual como obstrucción de la vía aérea superior e hipoxia.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 15.0 y se aplicó la prueba binomial (sexo), la prueba *t de Student* (comparación de variables cuantitativas entre ambos grupos) y la *r* de Pearson y la *rho* de Spearman para evaluar la correlación entre variables cuantitativas.

Resultados

Inicialmente se evaluaron 45 pacientes consecutivos. 30 fueron excluidos por peso fuera del límite (18 casos, 60%), edad mayor de 65 años (5 casos, 16,6%) e insuficiencia renal crónica (1 caso, 3,3%). Se excluyó a otros 6 (20%) porque el registro de la monitorización del *C. supercilii* no fue considerado fiable (altura del T1 final fuera del rango $\pm 20\%$ del control inicial).

De los 15 pacientes incluidos, en 8 (53,3%) pudo detectarse una atenuación del T4/T1 en el *C. supercilii* tras la administración de la dosis de reversión (grupo CA, figura 55). En 7 pacientes (46,6%) no se observó atenuación (grupo SA).

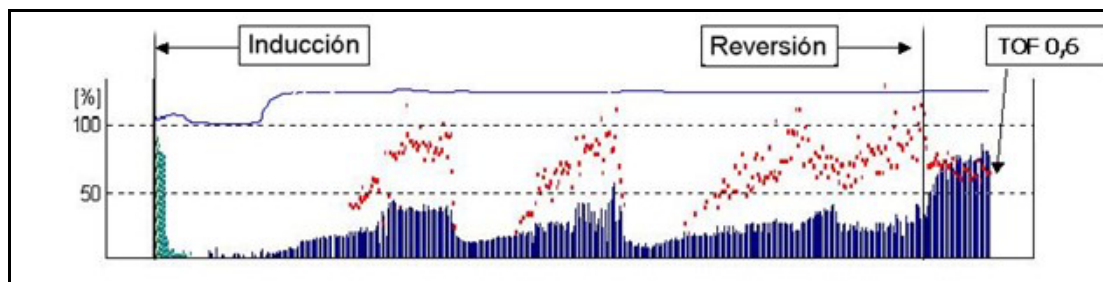


Figura 55. Ejemplo similar a un paciente del grupo con atenuación (CA). Tras la administración de la dosis de reversión se observa una depresión en la recuperación del T4/T1 en el *C. supercilii* (nube de puntos). Imagen de elaboración propia. Es parte de la figura 45.

Las variables recogidas se resumen en la tabla 19.

	Grupo SA	Grupo CA	P
Edad (años)	49,28 (22,1)	49,25 (16,3)	0,99
Sexo (H/M)	42.8%, 57.1%	25%, 75%	
IMC (kg m⁻²)	24,72 (3,4)	27,17 (5,13)	0,305
Duración bloqueo (min)	94,93 (45,1)	150,78 (89)	0,148
T4/T1 Rev (%)	33,42 (5,6)	72,87 (18,5)	<0,001

Tabla 19. Media (DE) excepto en Sexo (proporciones). T4/T1 Rev: T4/T1 expresado en % en el *C. supercilii* cuando se administró la dosis de reversión.

Dentro del grupo CA la atenuación del TOF ratio tras alcanzar el máximo en el *C. supercilii* fue de 31,4 (DE 15) (las unidades son %).

Se analizó también la correlación, dentro del grupo CA, entre la magnitud de la atenuación y el resto de las variables medidas. No se encontraron correlaciones significativas con la prueba de la *r* de *Pearson*. En cambio sí se encontraron con las pruebas no paramétricas. En la tabla 20 se presentan los resultados obtenidos con la *rho* de *Spearman*.

	Edad	IMC	Duración	T4/T1 Rev
Atenuación	0,55	0,28	-0,83	0,381
T4/T1(%)	(p=0,16)	(p=0,49)	(p= 0,01)	(p=0,35)

Tabla 20. Correlación (*rho* de *Spearman*) entre varias variables y la atenuación T4/T1 en el grupo CA. Se ha resaltado la única correlación que fue significativa.

La única correlación estadísticamente significativa con la atenuación del T4/T1 en el *C. supercilii* fue la encontrada con la duración del bloqueo. Sin embargo si no se considera uno de los datos extremos (duración 352 min) dicha correlación deja de ser significativa.

Discusión

Los efectos adversos muscarínicos de los inhibidores de la AChasa son ampliamente conocidos y justifican su coadministración con antagonistas muscarínicos con la atropina¹³. En cambio su potencial como bloqueante neuromuscular es poco conocido.

La atenuación observada en el grupo CA apoya la hipótesis inicial: en este grupo el grado de recuperación espontánea del *C. supercilii* fue significativamente mayor que en el grupo SA cuando se administró la dosis de reversión. Por lo tanto, es posible que en músculos con un grado escaso o nulo de parálisis una dosis plena de reversión pueda inducir un bloqueo paradójico.

El mecanismo más probable por el que esto ocurre es que en el *A. pollicis* predomina el desplazamiento competitivo del BNM por la ACh mientras que en los músculos parcial o totalmente recuperados la elevada concentración de ACh conduce a una despolarización y a una desensibilización del receptor⁶⁵. Ambos harían este fenómeno análogo al bloqueo de fase II de la succinilcolina (ver su sección en la *Introducción*).

Sin embargo, la relevancia clínica de este fenómeno es discutible. Ninguno de los pacientes del grupo CA sufrió aparentemente hipoxemia, dificultad respiratoria u obstrucción de la vía aérea superior en el postoperatorio inmediato. Por otro lado, los estudios sobre el efecto bloqueante de inhibidores de la AChasa describen casos que no se prolongan más allá de 20 minutos (figura 17)^{60,61,62}.

Merece la pena, por lo tanto, realizar nuevos estudios en los que se evalúe no ya la aparición del bloqueo paradójico sino su duración y repercusión en la dinámica ventilatoria de nuestros pacientes pues el *C. supercilii* tiene un perfil de bloqueo similar al de la musculatura diafragmática y laringea¹¹⁰.

Anexo II.**Modelo de hoja de recogida de datos.**

Número de caso:			NHC:		Fecha:	
Sexo	0	Mujer	X	Raza	0	Blanco/hispano
	1	Hombre			-2	Asiático
Edad (años)		ASA			1,1	Afroamericano
Peso (kg)			Altura (m)		IMC (kg m ⁻²)	
¿Excluir?	1	Sí	2	No	Causa (1-9):	

Cirugía:			
	Brazo	Muslo	Pierna
Pliegue (mm)			
Circunferencia (cm)			
Circ. Corregida (cm)			
Masa muscular (kg)		Masa Muscular (%)	DsI (mg)

A. pollicis				
Ef. Máx (seg)	Duración 10% (min)	Duración 25% (min)	Duración 25-75% (min)	Duración 25%-0,9 (min)

C. supercilii				
Ef. Máx (seg)	Duración 10% (min)	Duración 25% (min)	T1 al revertir (%)	Reversión- 0,9 (min)

Referencias bibliográficas.

- ¹ Murray MJ, Cowen J, DeBlock H et al. *Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patients*. Crit Care Med 2002; 30: 142-156
- ² Lescot T, Abdenmour L, Boch AL et al. *Treatment of intracranial hypertension*. Curr Opin Crit Care 2008; 14: 129-134
- ³ Naguib M y Koorn R. *Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy*. CNS Drugs 2002; 16: 229-247
- ⁴ Duus P. *Motor system*. En *Topical diagnosis in neurology*. 2ª edición.; Ed Thieme. Stuttgart, 1989; pp 29-69
- ⁵ Power I, Kam P. *The central and peripheral nervous system*. En *Principles of physiology for the anaesthetist*, 1ª edición; Ed. Arnold. Londres, 2001; pp 39-57
- ⁶ Guyton AC. *Contracción del músculo esquelético*. En *Tratado de fisiología médica*, 8ª edición; Ed Interamericana McGraw-Hill. Madrid 1992; pp 71-83.
- ⁷ Naguib M, Flood P, McArdle JJ et al. *Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist*. Anesthesiology 2002; 96: 202-231
- ⁸ King JM y Hunter JM. *Physiology of the neuromuscular junction*. CEPD Reviews 2002; 2: 129-133
- ⁹ Jeevendra JA, Richtsfeld M. *Succinylcholine-induced hiperkalemia in acquired pathologic states*. Anesthesiology 2006; 104: 158-169
- ¹⁰ Eriksson LI. *The effects of residual neuromuscular blockade and volatile anesthetics on the control of ventilation*. Anesth Analg 1999; 89: 243-251
- ¹¹ Bowman WC. *Neuromuscular block*. Br J Pharmacol 2006; 147: S277-S286
- ¹² Kopman AF, Klewicka MM, Ghorri K et al. *Dose-response and onset/offset characteristics of rapacuronium*. Anesthesiology 2000; 93: 1017-1021
- ¹³ Donati F, Bevan DR. *Neuromuscular blocking agents* En Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK *Clinical anesthesia*. 5ª ed, pp 421-452. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2006.
- ¹⁴ Baraka A. *Depolarizing Block Is an Endplate-Muscular Block, Not a Neuromuscular Block*. Anesthesiology 2007; 106:399-400

-
- ¹⁵ Roy JJ, Varin F. *Physicochemical properties of neuromuscular blocking agents and their impact on the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship*. Br J Anaesth 2004; 93: 241-248
 - ¹⁶ Brayfield A et al. *Muscle relaxants. Suxamethonium Chloride*. En Martindale. *The complete drug reference*. Parfitt K (editor). Pharmaceutical Press. 1999, Taunton.
 - ¹⁷ Wright PM, Caldwell JE, Miller RD. *Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles in anesthetized humans*. Anesthesiology 1994; 81: 1110-5.
 - ¹⁸ Naguib M, Samarkandi A, Riad W et al. *Optimal dose of succinylcholine revisited*. Anesthesiology 2003; 99: 1045-1049
 - ¹⁹ Ramsey FM, Lebowitz PW, Savarese JJ, et al. *Clinical characteristics of long-term succinylcholine neuromuscular blockade during balanced anesthesia*. Anesth Analg 1980;59:110-6.
 - ²⁰ Kim SY, Lee JS, Kim SC, Park W. *Twitch augmentation and train of four fade during onset of neuromuscular block after subclinical doses of suxamethonium*. Br J Anaesth 1997; 79: 379-381
 - ²¹ Marshall CG, Orden DC, Colquhoun D. *The actions of suxamethonium as an agonist and channel blocker at the nicotinic receptor of frog muscle*. J Physiol 1990; 428: 155-174.
 - ²² Colquhoun D. *On the principles of postsynaptic action of neuromuscular blocking agents*. En *New neuromuscular blocking agents, handbook of experimental pharmacology*. Kharkevich DA (ed) pp 59-130. Springer-Verlag, Berlin 1986
 - ²³ Jonsson M et al. *Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine*. Anesthesiology 2006; 104: 724-733
 - ²⁴ Jonsson M. *Distinct Pharmacologic Properties of Neuromuscular Blocking Agents on Human Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors*. Anesthesiology 2006; 105:521-33
 - ²⁵ Hartman GS, Flamenco SA y Riker WF. *Succinylcholine: mechanism of fasciculations and their prevention by d-tubocurarine or diphenylhydantoin*. Anesthesiology 1986; 65: 405-413
 - ²⁶ Schreiber J, Lysakowski C, Fuchs-Buder T et al. *Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia*. Anesthesiology 2005; 103: 877-884.

-
- ²⁷ Kopman A, Nabeel AK y Neuman GG. *Precurarization and priming: a theoretical analysis of safety and timing*. Anesth Analg 2001; 93: 1253-1256
- ²⁸ Gronert. *Cardiac arrest after succinylcholine*. Anesthesiology 2001; 94: 523-529
- ²⁹ Bevan D, Donati F, Kopman A. *Reversal of neuromuscular blockade*. Anesthesiology 1992; 77: 785-805
- ³⁰ Hughes R, Chapple DJ. *Effects of non-depolarizing neuromuscular blocking agents on autonomic mechanisms in cats*. Br J Anaesth 1976; 48: 59- 68
- ³¹ Ericsson L. *Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralyzed man. A new property of muscle relaxants*. Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40: 520-523
- ³² Roy J, Varin F. *Physicochemical properties of neuromuscular blocking agents and their impact on the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship*. Br J Anaesth 2004; 93: 241-248
- ³³ Lien CA, Belmont MR, Abalos A et al. *The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia*. Anesthesiology 1995; 82: 1131-1138
- ³⁴ Vandenbrom RH, Wierda JM y Agoston S. *Pharmacokinetics and neuromuscular blocking effects of atracurium besylate and two of its metabolites in patients with normal and impaired renal function*. Clin Pharmacokinet. 1990; 19: 230-240
- ³⁵ Beemer GH, Bjorksten AR, Dawson PJ et al. *Production of laudanosine following infusion of atracurium in man and its effect on awakening*. Br J Anaesth 1989; 63: 76-80
- ³⁶ Basta SJ, Ali HH, Savarese JJ et al. *Clinical pharmacology of atracurium besylate (BW 33A): a new non-depolarizing muscle relaxant*. Anesth Analg 1982; 61: 723-729
- ³⁷ Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. *Newer neuromuscular blocking agents. How do they compare with established agents?*. Drugs 2001; 61: 919-942
- ³⁸ Visor DF, Schmith VD, Wargin WA et al. *Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium*. Anesth Analg 1996; 83: 1065-71
- ³⁹ Sokoll MD, Gergis SD, Mehta M et al. *Safety and efficacy of atracurium (BW33A) in surgical patients receiving balanced or isoflurane anesthesia*. Anesthesiology 1983; 58: 450-455

-
- ⁴⁰ Lepage JY, alinovsky JM, Malinge M et al. *Pharmacodynamic dose-response and safety study of cisatracurium (51W89) in adult surgical patients during N2O-O2-opioid anesthesia*. *Anesth Analg* 1996; 83: 823-829
- ⁴¹ Belmont RR, Lien CA, Quessy S et al. *The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/barbiturate/opioid anesthesia*. *Anesthesiology* 1995; 82: 1139-1145
- ⁴² Atherton DP, Hunter JM. *Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs*. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 169-189
- ⁴³ Servin F, Lavaut E, Peytavin G et al. *A pharmacokinetic and dynamic study of mivacurium infusion in elderly patients*. *Anesthesiology* 1997; 87 Suppl. 3A: A855
- ⁴⁴ Savarasse JJ, Ali HH, Basta SJ et al. *The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug*. *Anesthesiology* 1988; 68: 723-732
- ⁴⁵ Doenicke A, Moss J, Lorenz W et al. *Effect of oral antihistamine premedication on mivacurium-induced histamine release and side effects*. *Br J Anaesth* 1996; 77: 421-423
- ⁴⁶ Lee C. *Structure, conformation, and action of neuromuscular blocking drugs*. *Br J Anaesth* 2001; 87: 755-769
- ⁴⁷ Katz RL. *Clinical neuromuscular pharmacology of pancuronium*. *Anesthesiology* 1971; 34: 550-556
- ⁴⁸ Bowman WC, Rodger IW, Houston J et al. *Structure:action relationships among some desacetoxo analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat*. *Anesthesiology* 1988; 69: 57-62
- ⁴⁹ Lenz A, Hill G y White PF. *Emergency use of sugammadex after failure of standard reversal drugs*. *Anesth Analg* 2007; 104: 585-586
- ⁵⁰ Gijsemergh F, Ramael S, Houwing N et al. *First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide*. *Anesthesiology* 2005; 103: 695-703.
- ⁵¹ Cooper RA, Mirakhur RK, Elliot P et al. *Estimation of the potency of ORG 9426 using two different modes of nerve stimulation*. *Can J Anaesth* 1992; 39: 139-142

-
- ⁵² Bevan JC, Collins L, Fowler C et al. *Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children*. *Anesth Analg* 1999; 89: 333-339
- ⁵³ Perry J, Lee JS, Sillverg VA et al. *Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2: CD002788. DOI 10.1002/14651858.CD002788.pub2.
- ⁵⁴ Lysakowski C, Suplan L, Czarnetzki C et al. *Impact of the intubation model on the efficacy of rocuronium during rapid sequence intubation: systematic review of randomized trials*. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 848-857
- ⁵⁵ Brown DV, Heller F y Barkin R. *Anticholinergic syndrome after anesthesia: a case report and review*. *Am J Ther* 2004; 11: 144-153
- ⁵⁶ Thal LJ, Fuld PA, Masur DM et al. *Oral physostigmine and lecithin improve memory in Alzheimer disease*. *Ann Neurol* 1983; 13: 491-496
- ⁵⁷ <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&prActiv1=PIRIDOSTIGMINA&origen=principio1>. Accedido por última vez en junio de 2008.
- ⁵⁸ Kim KS, Cheong MA, Lee HJ et al. *Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia*. *Anesth Analg* 2004; 99: 1080-1085
- ⁵⁹ McCourt KC, Mirakhur RK, Kerr CM. *Dosage of neostigmine for reversal of rocuronium block from two levels of spontaneous recovery*. *Anaesthesia* 1999; 54: 651-655
- ⁶⁰ Payne JP, Hughes R, Al Azawi S. *Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man*. *Br J Anaesth* 1980; 52: 69-76
- ⁶¹ Goldhill DR, Wainwright AP, Stuart CS et al. *Neostigmine after spontaneous recovery from neuromuscular blockade. Effect on depth of blockade monitored with train-of-four and titanic stimuli*. *Anaesthesia* 1989; 44: 293-299
- ⁶² Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A et al. *Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function*. *Anesthesiology* 2007; 107: 621-629
- ⁶³ Naguib M y Lien CA. *Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists*. En Miller R (Ed) *Anesthesia* 6ª ed, p 481-572. Elsevier Churchill Livingstone, 2005

-
- ⁶⁴ Viby-Mogensen J, Engbaek J, Ericsson LI et al. *Good clinical research practice (GRCP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents*. Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40: 59-74
- ⁶⁵ Pascuzzo GJ, Akaike A, Maleque MA et al. *The nature of the interactions of pyridostigmine with the nicotinic acetylcholine receptor-ionic channel complex*. Mol Pharmacol 1983; 25: 92-101
- ⁶⁶ Koppman AF. *Surrogate endpoints and neuromuscular recovery*. Anesthesiology 1997; 87: 1029-1031
- ⁶⁷ Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ et al. *The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans*. Br J Anaesth 1975; 47: 570-574
- ⁶⁸ Kopman AF, Yee PS y Neuman CG. *Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers*. Anesthesiology 1997; 86: 765-771
- ⁶⁹ Hemmerling T y Le N. *Neuromuscular monitoring: an update for the clinician*. Can J Anaesth 2007; 54: 58-72
- ⁷⁰ Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S et al. *Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial*. Anesthesiology 2003; 98: 1049-1056
- ⁷¹ Combes X, Adriamifidy L, Dufresne E et al. *Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort*. Br J Anaesth 2007; 99: 276-281
- ⁷² Ericsson L, Sundman E, Olsson R et al. *Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers*. Anesthesiology 1997; 87: 1035-1043
- ⁷³ Eikermann N, Groeben H, Hüsing J et al. *Accelerometry of Adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade*. Anesthesiology 2003; 98: 1333-1337
- ⁷⁴ Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaeck J et al. *Tactile and visual evaluation of response to train of four nerve stimulation*. Anesthesiology 1985; 63: 440-443
- ⁷⁵ Xue FS, Liao X, Liu JH et al. *Dose-response curve and time-course of effect of vecuronium in male and female patients*. Br J Anaesth 1998; 80: 720-724

-
- ⁷⁶ Pleym H, Spigset O, Kharasch ED et al. *Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists*. Acta anaesthesiol Scand 2003; 47: 241-259
- ⁷⁷ Claudius C, Karacan H, Viby-Mogensen J. *Prolonged residual paralysis after a single intubating dose of rocuronium*. Br J Anaesth 2007; 99: 514-517
- ⁷⁸ Leykin Y, Pellis T, Lucca L et al. *The effects of cisatracurium on morbidly obese women*. Anesth Analg 2004; 99: 1090-1094
- ⁷⁹ Kocabas S, Yedicocuklu D, Askar FZ. *The neuromuscular effects of 0.6 mg kg⁻¹ rocuronium in elderly and young adults with or without renal failure*. Eur J Anaesthesiol 2008; 9: 1-7
- ⁸⁰ Lenz A, Hill G y White PF. *Emergency use of sugammadex after failure of standard reversal drugs*. Anesth Analg 2007; 104: 585-586
- ⁸¹ Wick S, Muenster T, Schmidt J et al. *Onset and duration of rocuronium-induced neuromuscular blockade in patients with Duchenne muscular dystrophy*. Anesthesiology 2005; 102: 915-919
- ⁸² Murray MJ, Cowen J, De Block H et al. *Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient*. Crit Care Med 2002; 30: 142-156
- ⁸³ Wulf H, Ledowski T, Linstedt D et al. *Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane and sevoflurane anesthesia*. Can J Anaesth 1998; 45: 526-532
- ⁸⁴ Atlee JL. *Perioperative cardiac dysrhythmias*. Anesthesiology 1997; 86: 1397-1424
- ⁸⁵ Alloul K, Whalley DG, Shutway F et al. *Pharmacokinetic origin of carbamazepine-induced resistance to vecuronium neuromuscular blockade in anesthetized patients*. Anesthesiology 1996; 84: 330-339
- ⁸⁶ Heier T y Caldwell JE. *Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs*. Anesthesiology 2006; 104: 1070-1080
- ⁸⁷ Gallagher D, Song MY. *Evaluation of body composition: practical guidelines*. Prim Care 2003; 30: 249-265
- ⁸⁸ Lee RC, Wang Z, Heo M et al. *Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models*. Am J Clin Nutr 2000; 72: 796-803
- ⁸⁹ <http://demo1.sedar.es/index.php?option=content&task=view&id=8&Itemid=5>

-
- ⁹⁰ Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT et al. *Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision*. Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51: 789-808
- ⁹¹ Paul D, Atherton L, Hunter JM. *Clinical Pharmacokinetics of the Newer Neuromuscular Blocking Drugs*. Clin Pharmacokinet 1999; 36: 169-189.
- ⁹² Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD et al. *A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study*. Can Anaesth Soc J 1985; 32: 429-434
- ⁹³ Shiga T, Wajima Z, Inoue T et al. *Predicting difficult intubation in apparently normal patients: a meta-analysis of bedside screening test performance*. Anesthesiology 2006; 103: 429-437
- ⁹⁴ McCluskey A, Lalkhen AG. *Statistics I: Data and correlations*. CEACCP 2007; 7: 95-99
- ⁹⁵ <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>. Accedido por última vez en junio de 2008.
- ⁹⁶ Lohman TC, Roche AF, Martorell R, eds en *Anthropometric standardization reference manual*. Ed Human Kinetics. Champaign, 1988.
- ⁹⁷ Kopman AF, Kumar S, Klewicka MM et al. *The staircase phenomenon: implications for monitoring of neuromuscular transmission*. Anesthesiology 2001; 95: 403-407
- ⁹⁸ Hemmerling T, Donati F. *Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the Corrugator supercilii muscle: a review*. Can J Anesth 2003; 50: 779-794.
- ⁹⁹ Deschamps S, Trager G, Mathieu PA et al. *The staircase phenomenon at the Corrugator supercilii muscle in comparison with the hand muscles*. British Journal of Anaesthesia 2005; 95: 372-376
- ¹⁰⁰ Naik VN, Devito I, Halpern S. *Cusum analysis is a useful tool to assess resident proficiency at insertion of labour epidurals*. Can J Anesth 2003; 50: 694-698
- ¹⁰¹ Bouchacourt JP, Castromán P. *Evaluación del aprendizaje de la intubación orotraqueal mediante el método de la suma acumulativa (CuSum)*. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2007; 54: 349-354
- ¹⁰² Polgar S, Thomas S. *Correlation*. En *Introduction to research in the health sciences*. 4^o ed, pp191-199. Churchill-Livingstone. Londres 2000.

-
- ¹⁰³ Aranceta J, Pérez C, Serra L et al. *Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000*. Med Clin (Barc) 2003; 120: 608-612
- ¹⁰⁴ Riley RH y Burke V. *Prevalence of obesity in surgical patients: a comparative survey in the United States and Australia*. J Qual Clin Pract. 1997; 17: 147-154
- ¹⁰⁵ Cheymol G. *Effects of obesity on pharmacokinetics: implications for drug therapy*. Clin pharmacokinet 2000;39: 215-231
- ¹⁰⁶ Leykin Y, Tommaso P, Lucca M et al. *The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients*. Anesth Analg 2004; 99:1086-1089
- ¹⁰⁷ Leykin Y, Pellis T, Lucca M et al. *The effects of cisatracurium on morbidly obese women*. Anesth Analg 2004; 99: 1090-1094
- ¹⁰⁸ Cantineau JP, Porte F, d'Honneur G et al. *Neuromuscular effects of rocuronium on the diaphragm and adductor pollicis muscles in anesthetized patients*. Anesthesiology 1994; 81: 585-590
- ¹⁰⁹ Dhonneur G, Kirov K, Slavov V et al. *Effects of an intubating dose of succinylcholine and rocuronium on the larynx and diaphragm: an electromyographic study in humans*. Anesthesiology 1999; 90: 951-955.
- ¹¹⁰ Plaud B, Debaene B, Donati F. *The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles*. Anesthesiology 2001;95: 96-101
- ¹¹¹ Carrasco J. *Índices que definen una distribución de datos*. En Carrasco J *El método estadístico en la investigación médica*. Ed Ciencia 3. Madrid, 1986; pp 70-78
- ¹¹² Plaud B, Debaene B, Dilly MP et al. *Residual paralysis in the PACU after a single dose of nondepolarizing muscle relaxant with a intermediate duration of action*. Anesthesiology. 2003;98: 1042-1048
- ¹¹³ Kirov K, Motamed C, Decailliot F et al. *Comparison of the neuromuscular blocking effect of cisatracurium and atracurium on the larynx and the adductor pollicis*. Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48: 577-581
- ¹¹⁴ Xue FS, Tong SY, Liao X et al. *Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients*. Anesth Analg 1997; 85: 667-671

-
- ¹¹⁵ Mencke T, Schreiber JU, Knoll H et al. *Influence of gender on the intuition conditions with rocuronium*. *Anaesthetist* 2005; 54: 884-888. Artículo en alemán, solo se ha consultado el resumen.
- ¹¹⁶ Pleym H, Spigset O, Kharasch ED et al. *Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists*. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 241-259
- ¹¹⁷ Muravchick S. *Anesthesia for the geriatric patient*. En Barash PG, Bruce FC y Stoelting RK (eds): *Clinical anesthesia* 5ª ed, p 1223. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, 2006.
- ¹¹⁸ Ellis DA y Cameron DB. *Anatomy of the motor innervation of the Corrugator Supercilii muscle: clinical significance and development of a new surgical technique for frowning*. *The journal of otolaryngology*. 1998; 27: 222-227
- ¹¹⁹ Ellis DA y Ward D. *The aging FACE*. *Journal of Otolaryngology*. 1986; 15: 217-223
- ¹²⁰ Ellis DA y Masri H. *The effect of facial animation on the aging upper half of the face*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 710-713.
- ¹²¹ Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C et al. *Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles*. *Br J Anaesth* 2000; 85: 856-860